

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1929-1930 N° 126

Essai
sur les
propriétés et les modes d'application
de l'adonis vernalis

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 3. Juillet 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jane SASSARD

Ancienne Externe des Hôpitaux de Lyon

Née le 18 Mai 1903 à LA COTE-SAINT-ANDRÉ (Isère)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930

ESSAI SUR LES PROPRIÉTÉS ET LES MODES D'APPLICATION
DE L'ADONIS VERNALIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Essai
sur les
propriétés et les modes d'application
de l'adonis vernalis

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 3 Juillet 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jane SASSARD

Ancienne Externe des Hôpitaux de Lyon

Née le 18 Mai 1903 à LA COTE-SAINT-ANDRÉ (Isère)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M L. HUGOUNENQ.
 Doyen M J. LEPINE.
 Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	MAZEL	DUMAS	MARTIN (Joseph)
TRILLAT	SANTY	DUFOURT	ROCHET (Ph.)
SARVONAT	DUNET	DEVIC	WERTHEIMER
FLORENCE (G.)	CHALIER (André)	GABRIELLE	GATÉ
ROCHAIX	CHALIER (Joseph)	MANCEAU	BERNHEIM
RHENTER	NOEL		DECHAUME
			POLLOSSON

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SAVY, président; CADE, assesseur;
 BONNET et GATÉ, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON MARI

A MES PARENTS

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDÉ

ET EN PARTICULIER A MON ONCLE J. BOUVAT-MARTIN

Ingénieur civil des Mines

Dont la souriante énergie a été
notre appui le plus solide et con-
tinue à être notre guide le plus sûr.

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. SAVY

*Professeur de Thérapeutique,
Médecin de l'Hôtel-Dieu*

En très respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PATEL

*Professeur de Chirurgie opératoire,
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu.*

Faible témoignage de reconnaissance pour tout ce qu'il a fait pour nous et nos proches.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BONNET

Chirurgien des Hôpitaux

Dont nous avons mis bien des fois à l'épreuve la science, l'amabilité et le dévouement ; nous le remercions du témoignage de sympathie qu'il nous donne encore en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.

A NOS JUGES

Avant-Propos

L'objet de cette thèse n'est pas tant de mettre en valeur l'action des glycosides de l'adonis vernalis, ce qui ferait double emploi avec les nombreux travaux déjà publiés sur la question, que d'en mettre en évidence quelques applications du point de vue chirurgical. Il est bien certain que ce que la chirurgie emprunte à la médecine n'est qu'une bien faible partie de la thérapeutique médicale et le chirurgien tend de plus en plus à n'utiliser que quelques produits d'activité certaine et de maniement commode, laissant au médecin le soin de la préparation pré-opératoire et le traitement de fond : le régime post-opératoire. Rien de plus normal du reste que cet état de choses. Il est cependant un chapitre de la thérapeutique que le chirurgien doit bien connaître, car il aura à y recourir tous les jours : c'est celui des tonicardiaques. En fait, il n'emploie que deux sortes de produits : d'une part, les stimulants diffusibles (éther, huile camphrée ou les dérivés solubilisés, adrénaline, caféine, etc...), et, d'autre part, le traitement de fond : traitement digitalique le plus souvent.

Chacun de ces produits a malheureusement des inconvénients et à la lenteur d'action et à l'accumula-

tion de la digitale correspondent le peu de durée et parfois l'inefficacité des stimulants diffusibles. Il y a donc place pour un troisième produit qui serait à la fois actif, à action rapide et durable, ne s'accumulant pas, possédant enfin une large marge de toxicité : ces différentes propriétés, les glycosides de l'*adonis vernalis* semblent les posséder.

C'est sur ce point, après une courte étude botanique et pharmacodynamique, et après un essai de synthèse sur l'utilisation médicale de l'*adoverne*, que désire porter ce modeste travail.

ESSAI sur les PROPRIÉTÉS et les MODES d'APPLICATION de l'ADONIS VERNALIS

CHAPITRE PREMIER

Rappel historique

L'introduction de l'adonis vernalis en thérapeutique est loin d'être de date récente. Clusius mentionnait déjà cette drogue et la comparait à l'ellébore. Mais sa première utilisation fut celle de vésicatoire puissant et on l'assimilait à la cantharide, d'où le nom d'*adonis vesicatoria*, qui lui avait été donné par Linné fils ; dans les montagnes de l'Aveyron, il est actuellement encore parfois utilisé dans ce but. Par contre, d'après Pallas, il serait utilisé comme abortif en Sibérie.

Il y a une cinquantaine d'années seulement que l'adonis est entré vraiment dans la thérapeutique et a commencé à être l'objet de travaux véritablement scientifiques.

Linderos, le premier, en 1876, décèle dans les feuilles sèches la présence d'une forte proportion d'acide aconitique.

Bubnow, au laboratoire de Botkin, à Saint-Pétersbourg, étudie plus méthodiquement la plante et constate :

1° Qu'une faible dose d'adonis administrée en infusion ralentit le pouls qui devient normal et régulier quand la drogue a cessé d'agir ;

2° A doses plus élevées, le ralentissement du pouls s'exagère et aboutit à la mort de l'animal ;

3° Une injection intraveineuse à une très forte dose d'adonis amène une forte accélération du pouls au cours de laquelle la mort peut survenir.

En 1882, Vincenzo Cervello isole de l'adonis un glycoside qu'il appelle adonidine et qu'il dit être comparable sur tous les points à la digitaline. Expérimentalement, avec ce produit il constate que la dose minima pour arrêter le cœur de la grenouille en 40 minutes est de 0,00015 (1). Avant que la mort ne survienne, il y a une période d'arythmie pendant laquelle il manquait, dit-il, « une diastole sur trois systoles ». La toxicité pour le lapin était de un milligramme par kilo. La pression artérielle, à cette dose, monte de 96 millimètres à 192 millimètres de Hg. Chez le chien, la toxicité était analogue ; par contre, pas de ralentissement du pouls, mais d'emblée une accélération considérable et la mort en 10 minutes.

Bubnow, en 1883, publie un second mémoire où il apparente de plus en plus l'adonis à la digitale. La même année marque une grande discussion à la Société de Médecine de Berlin sur le produit. Une nouvelle adonidine fut préparée en 1885 par Jehan Mor-

(1) Son adonidine correspondait ainsi à 20.000 unités grenouille.

dagne, plus active que celle de Vincenzo Cervello (2). Dès lors, la clinique et le laboratoire s'emparent de l'adonis et les travaux se succèdent sans cesse.

Présentation de Lesage en 1884 à la Société de Biologie ; Collin, qui reprend les expériences de Cervello ; enfin, en 1885, thèse de Durand. Cet auteur distinguait trois phases dans l'action de l'adonis :

1° Ralentissement des battements du cœur ; élévation de la tension ;

2° Accélération du cœur, la T. A. restant élevée ;

3° Persistance de l'accélération avec abaissement de la T. A.

Le Professeur Huchard, en 1885 encore, fait une importante communication sur l'adonis, l'adonidine, avec observations cliniques à l'appui ; dans son ouvrage de thérapeutique, du reste, qui date de 1909, il niait toute action sur les vaisseaux ainsi que sur le rein. Van Reuterghem, en 1886, donne le résultat de nouvelles expériences entreprises avec l'adonidine. L'année 1888 marque l'apparition d'une nouvelle thèse, celle de Jean Guirlet, de Nancy, thèse dont les conclusions sont les suivantes :

L'adonis et l'adonidine produisent :

a) L'excitation passagère du système nerveux accélérateur du cœur ;

b) L'excitation du système nerveux modérateur ;

c) Peut-être une action modératrice sur la fibre cardiaque elle-même, ceci se traduisant par :

1° La diminution des dimensions du cœur ;

(2) Cette activité était approximativement de 35.000 unités grenouille.

2° Le renforcement de la contraction cardiaque démontrée par l'augmentation du choc de la pointe et l'accélération des bruits normaux ou pathologiques;

3° Le ralentissement et la régularisation des battements du cœur ;

4° Le ralentissement et la régularisation du pouls, la T. A. étant augmentée ;

5° Une diurèse abondante due, non à une action primitive sur le rein, mais au rétablissement de la circulation et une diminution correspondante de la densité des urines ;

6° La disparition des stases périphériques et viscérales ; dès que les stases ont disparu, l'action diurétique cesse ;

7° Un ralentissement et une augmentation d'amplitude de la respiration, due, d'une part, à une action sur la circulation pulmonaire, et, d'autre part, à une action primitive sur le système nerveux analogue à celle produite sur le cœur ;

8° Quelquefois des nausées et des vomissements ;

9° Jamais de phénomènes d'accumulation.

A partir de cette date, on semble ne plus se préoccuper de l'adonis vernalis et la drogue semblait être tombée dans l'oubli quand, en 1901, parurent les travaux de Stern, de Darmstadt. Liebreich qui, en 1902, étudie à nouveau l'adonis, trouve que son action se rapproche plus de celle de la scille que de la digitale, opinion qui sera soutenue à nouveau par Chevallier en 1912. En 1907, la thèse de Bian est complète au point de vue pharmacodynamique et il est intéressant de s'y reporter.

L'année 1909 marque l'apparition de deux travaux extrêmement importants dans l'histoire de l'adonis, travaux qui ont gardé toute leur jeunesse et qu'on peut considérer comme fondamentaux :

1° La thèse de Henneton à Lille ;

2° Le mémoire de Henrijean et Honoré à l'Académie de Médecine de Belgique.

Roch et Wiki, en 1911, montrent combien est variable la composition de la teinture d'adonis et par tant combien il est vain de vouloir comparer les résultats cliniques. Jusqu'à présent, du reste, les auteurs n'avaient reconnu qu'un seul produit actif : l'adonidine ; Podwysstotzki y ajoute la picroadonidine, qui serait beaucoup plus active et plus toxique que la première. Funckelmann, en 1911, isole aussi deux produits : l'acide adonidique et, d'autre part, l'adonidine neutre. En 1918, F.-V. Heyl, M.-C. Hart et J. Schmidt, déclarent n'avoir pu établir nettement la présence d'aucun glucoside dans l'adonis.

Pour celui que l'histoire thérapeutique de l'adonis intéresse, il faut encore consulter la thèse de d'Aubarrède (Montpellier 1926) et surtout la remarquable monographie de MM. C.-F. et J. Mercier dans la *Revue de Pharmacologie et de Thérapeutique expérimentale*. Ces auteurs isolent, d'une façon indiscutable, deux glycosides parfaitement différenciables : l'adonidoside et l'adonivernoside. Dès lors, expérimentateurs et cliniciens parlant du même produit, les résultats peuvent être comparés et l'on pourra trouver dans les thèses des Docteurs Jean Faguet, Chausset et Fontenaille, des études cliniques et pharmacodynamiques des plus intéressantes sur le produit.

CHAPITRE II

Etude des caractères botaniques de l'*adonis vernalis*

On sait que le nom d'*adonis* donné à la plante vient du nom même de ce chasseur célèbre que la mythologie nous dit avoir été tué par un sanglier, puis amoureusement changé par Venus en une fleur. Plus prosaïquement, signalons que la plante, appelée dans l'Europe méridionale « sauvageon », appartient à la grande famille des renonculacées. Ce genre, créé par Linné et étudié par de Candolle, se rapproche, au dire de Baillon, du genre *anémone*. D'après lui, on ne pourrait distinguer chez les *adonis* ni un calice, ni une corolle, ces deux parties formant un seul périanthe présentant des folioles intérieures plus pétaloïdes que les extérieures que l'on a prises à tort pour des sépales vraies. Il serait donc difficile, d'après cet auteur, de distinguer les *adonis* des *anémones* qui n'ont qu'un seul périanthe. Malgré cette opinion, la plupart des

auteurs isolent bien le groupe adonis du groupe anémone.

Ce genre possède des plantes annuelles et des plantes vivaces, les premières constituant pour de Candolle le groupe adonia et les dernières le groupe consiglio.

Cette section consiglio comprend :

L'*adonis flava* ;

L'*adonis autumnalis* ;

L'*adonis citrina* ;

L'*adonis flamencoëa*,

qui ne sont probablement que des variétés de l'*adonis vernalis*.

La première section, adonia, comprend :

L'*adonis vernalis* ;

L'*adonis pyrenaica*.

Nous ne nous occuperons que de la première.

Il s'agit là de plantes de l'ancien continent : on les signale en Italie, en Espagne, en France, en Russie moyenne ; en Sibérie et en Egypte ce ne sont que des exceptions. L'*adonis juglesi* croît sur les pentes de l'Himalaya ; le *persica* en Australie et en Perse ; l'*adonis squamosa* naît en Arménie et en Tauride, le *palestrina* sur les monts de Judée ; l'*autumnalis* a été rencontré en Sibérie et au Canada, mais il faut tenir compte du fait que les semences ont pu en être importées mêlées à des céréales. Dans l'hémisphère austral, les adonis sont représentés par les *kwiltonia*, rangés par Linné dans la section adonis et dont Salisbury a fait un genre à part.

PRINCIPAUX CARACTÈRES DE LA PLANTE

Les racines émergent à la partie inférieure du rhizome ; nombreuses, vivaces, elles sont tellement agglomérées que l'on ne peut voir, d'après Planchon, les cicatrices annulaires régulièrement marquées sur les rhizomes de l'helleborus niger. Ces racines sont noirâtres, lisses, peu épaisses. Le rhizome est brun, court, rampant ; à l'état sec, la surface de cassure est verdâtre.

La tige de l'adonis est droite, à peu près cylindrique, pourvue de cannelures plus ou moins sailantes et complètement glabres. Sa taille varie entre 10 et 30 centimètres. Elle est très souvent terminée par une fleur et ses rameaux deviennent dès lors stériles. Quelquefois elle est divisée dès la base en rameaux allongés chacun munis d'une fleur. Les feuilles sont nombreuses, sessiles, externes, multiformes, découpées en fines lanières ; une très large gaine les relie à la tige ; la feuille peut être même réduite à une simple gaine écailleuse, le pétiole proprement dit fait défaut.

Le pédicule floral a dans son ensemble la même structure que la tige. L'adonis vernalis est une espèce à grandes fleurs d'un jaune pâle, placées immédiatement en dessus des feuilles, l'inflorescence est terminale. Le diamètre de la fleur est de quatre à cinq centimètres et parfois davantage.

Les sépales sont au nombre de cinq, de forme lancéolée, plus petits que les pétales et de couleur vert jaune ; ils sont recouverts de poils unicellulaires.

Il y a 10 à 15 pétales, lancéolés comme les sépales,

dentelés au sommet, larges de un centimètre environ, jaunes et sans fossettes nectarifères.

Les étamines sont en nombre indéfini, hypogynes, longues de 10 millimètres, et disposées sur quatre rangs circulaires ; leur déhiscence est latérale.

L'anthère contient deux sacs à pollen qui se forment aux dépens de quatre logettes primitives. Les grains de pollen sont sphériques et ont trois petites proéminences. Le pistil est composé d'un très grand nombre de carpelles de forme arrondie, réticulée, pubescente, ratelés sur leur bord interne ; le bec est arqué. L'ovaire contient un seul ovule anatrope.

Quant aux fruits, ils sont disposés sur le réceptacle floral de telle sorte que si on mène deux spires dans deux sens différents, on en observe trois dans un sens et cinq dans l'autre. Toutes les parties du péricarpe contiennent des gouttelettes d'huile semblables à celles trouvées dans les racines.

LIEUX DE RÉCOLTE

On trouve cette plante surtout sur les terrains calcaires et l'altitude du lieu où elle croît varie, d'après Candolle, de 600 mètres à New-Brisach à 1.600 mètres dans les Alpes du Valais. On l'a signalée dans les basses landes de la Sibérie.

En France, on la trouve en Alsace, aux environs de Montpellier, dans la Lozère, dans les Cévennes méridionales, dans les Causses de l'Aveyron. On la rencontre aussi en Bohême, en Thuringe, dans la Russie moyenne, dans quelques îles de la Baltique, dans la Tauride, en Sibérie, en Oural.

Elle n'est, néanmoins, pas exceptionnelle en France et nous ne saurions mieux terminer cette courte étude botanique qu'en citant les propres paroles de Lecocq :

« Dès le mois d'avril, cette plante attire les regards sur les plateaux dénudés de la Lozère. A peine est-elle sortie de la terre qu'on l'aperçoit ; les gros boutons de ses fleurs enveloppées d'écailles calicinales velues, qui enferment d'abord ses organes, s'écartent bientôt de manière à laisser voir les étamines et les sépales. Ces derniers, d'un brun verdâtre, courts et dépassés par le faisceau d'étamines, deviennent jaunes ; ils grandissent et longtemps avant que les organes reproducteurs soient adultes, les pétales deviennent jaunes et finement striés et à demi-transparentes, s'étalent au soleil qui finit par développer les nombreux verticelles des étamines. Tous les jours, les pétales se referment, ils ne s'écartent pas pendant la pluie, ni sous un ciel sombre et ces alternatives se reproduisent jusqu'à ce que les anthères aient reproduit leur pollen. Alors les plus extérieures s'ouvrent les premières et, jusqu'à ce que toutes aient répandu leur pollen, les pétales continuent à se fermer et à s'épanouir. Puis les magnifiques corolles s'éteignent et les tiges simples, courtes lors de la floraison, s'allongent et se ramifient à leur base, élevant au-dessus du ciel les ovaires fécondés. »

CHAPITRE III

Etude chimique

Nous avons déjà mentionné combien variables étaient les résultats obtenus par les premiers expérimentateurs des glycosides de l'adonis vernalis.

L'adonidine Cervello tuait le chien à la dose de un milligramme par kilo, tandis qu'il fallait, pour obtenir le même résultat, 6 milligrammes d'adonidine Mordagne. Il faut reconnaître à Cervello le mérite d'avoir isolé le premier le principe actif de la plante par une méthode analogue à celle qu'employa Huseman pour la préparation de l'helléborine :

Après macération dans l'alcool dilué, on traite le liquide filtré par l'acétate basique de plomb; élimination du précipité par filtration et on concentre; on traite le résidu par une solution de tanin; on recueille le tannate d'adonidine et on le décompose par ZnO en présence d'alcool; on purifie par précipitations

successives dans l'éther alcoolique. On obtient un corps amorphe, très soluble dans l'eau et pour lequel Cervello a donné la formule : $C^{25}H^{40}O^{10}$.

Podwystoski, en 1885, découvre l'adonidoquercitrine et l'adonidodulcite que plus tard Merck appela adonite et considéra comme un sucre de formule $C^5H^{10}O^5$, sucre très soluble dans l'eau, de saveur amère.

En 1912, Funckelmann, par un procédé nouveau, put extraire deux substances actives : l'acide adonidique, l'adonidine neutre. Par la même méthode, en 1913, Chevalier et Fl. Mercier obtinrent des résultats identiques.

Mais les recherches les plus importantes furent celles faites en 1927 par L.-F. et J. Mercier, recherches que nous avons déjà signalées.

Ces auteurs utilisent la plante entière ; celle-ci est finement concassée et humectée par une solution d'acétate de Pb, puis extraite à plusieurs reprises par l'alcool à 50°.

Cet extrait alcoolique est concentré dans le vide jusqu'à un petit volume, puis étendu de 50 fois son volume d'eau distillée. On ajoute du sulfate de NH^3 jusqu'à saturation et on a ainsi un précipité qui contient la totalité des principes actifs mêlés à de la chlorophylle et à des impuretés. Ce précipité est traité par l'éther qui entraîne la chlorophylle, puis dissous dans l'acétate d'éthyle anhydre.

La solution que l'on obtient ainsi est traitée à plusieurs reprises par son volume d'eau distillée qui en-

traîne une des substances actives tandis que dans le solvant organique demeure une autre substance également active.

A. — EXTRACTION DE LA SUBSTANCE SOLUBLE DANS L'EAU

Le corps soluble dans l'eau est extrait de sa solution aqueuse par une seconde précipitation au sulfate d'ammoniaque, le précipité dissous à nouveau dans l'acétate d'éthyle et la solution évaporée sous le vide.

On obtient ainsi une masse brunâtre qu'on débarrasse de la chlorophylle par lavage à l'éther et qu'on dissout ensuite dans l'alcool amylique pur.

En ajoutant à cette solution amylique dix fois son volume d'éther de pétrole, on précipite le corps dissous ; ce précipité lavé à l'éther pour éliminer l'alcool amylique est desséché au vide.

Il se présente alors sous l'aspect d'une poudre brun clair très amère contenant encore des impuretés dont on le débarrasse de la manière suivante :

La substance brute est dissoute dans 100 fois son poids d'eau. A cette solution on ajoute Q. S. de sous-acétate de Pb, jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité.

Le précipité plombique est éliminé, la solution débarrassée du Pb par Q. S. d'une solution saturée de biphosphate de soude. Après filtration, on procède à une nouvelle précipitation de la substance par le sulfate d'ammoniaque et on termine les opérations chimiques comme indiqué précédemment, en passant

par acétate d'éthyle, alcool amylique, puis éther de pétrole pour précipitation finale.

Le corps purifié ainsi obtenu se présente sous l'aspect d'une poudre d'un blanc à peine teinté de jaune pâle, amorphe, très hygroscopique et présentant les caractéristiques suivantes : saveur très amère, très soluble dans l'eau et les solutions acides faibles, soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chloroforme, la benzine, presque insoluble dans l'éther, insoluble dans l'éther de pétrole.

B. — EXTRACTION DE LA SUBSTANCE RESTANT EN SOLUTION
DANS L'ACÉTATE D'ÉTHYLE

On évapore cette solution dans le vide, on lave le résidu huileux à l'éther de pétrole, on le dissout dans le chloroforme et on précipite par l'éther de pétrole. On réitère ces opérations pour éliminer la chlorophylle et on obtient une poudre grisâtre, qu'on purifie en la mettant en suspension dans vingt fois son poids d'eau distillée, pour entraîner les traces de substance hydrosoluble, puis en la mettant en suspension dans dix fois son poids d'éther anhydre pour entraîner la chlorophylle, les scories résineuses, les traces d'alcaloïdes.

La poudre ainsi obtenue est blanche, teintée de gris, non hygroscopique, de saveur très amère, très peu soluble dans l'eau, insoluble dans les solutions acides faibles, soluble dans les solutions alcalines, soluble dans l'alcool, le chloroforme, peu soluble dans la benzine, dans l'éther, insoluble dans l'éther de pétrole.

Pour identifier ces glycosides, ces auteurs étudièrent

leurs réactions colorées avec les acides et les résumèrent ainsi :

	H Cl. concentrée	SO ⁴ H ² concentré	• NO ³ H concentré
Corps soluble dans l'eau	Coloration jaune orangée très pâle, virant au vert très pâle, à chaud	Coloration rouge cerise vif	Coloration jaune pâle
Corps insoluble dans l'eau	Coloration rouge violet vif, virant au vert foncé, à chaud	Coloration brune	Coloration jaune vert

Contrairement aux conclusions des travaux de Heyl, Hart et Schmidt, qui mettaient en doute l'existence de substances glycosidiques dans l'*adonis vernalis*, ils ont pu vérifier et affermir la nature glycosidique de ces substances actives. En effet, les solutions de ces substances qui, à froid, sont sans action sur la liqueur de Fehling, la réduisent, après une courte ébullition, en présence d'un acide minéral étendu, et ces solutions qui avant toute action chimique, sont sans effet sur la lumière polarisée, dévient le plan de polarisation après hydrolyse.

D'autre part, ces glycosides extraits de l'*adonis vernalis* réduisent le réactif de Tollens et donnent une coloration rouge avec la solution de nitro-prussiate de soude, et ces deux réactions, comme l'ont montré dernièrement Jacobs et Hoffmann, sont caractéristiques

du groupe des glycosides lactoniques de la série digitale : digitaline, ouabaïne, strophantine.

Ainsi, la question de la composition chimique de l'adonis vernalis semble définitivement mise au point par les travaux récents que nous venons de résumer et au lieu de l'adonidine primitive, impure et peu utilisable de Cervello, nous possédons actuellement deux glycosides distincts, purs, facilement utilisables, et que L.-F. et F. Mercier caractérisent en ces mots :

« 1° Un glycoside très soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans le chloroforme, l'éther et l'éther de pétrole, donnant avec l'acide sulfurique concentré, une coloration rouge intense, avec l'acide chlorhydrique concentré une coloration jaune orangé faible, avec le réactif de Keller une bande colorée en rouge vif et une coloration vert pâle de l'acide acétique glacial ; donnant les réactions des glycosides à chaîne fermée lactonique non saturée ; ayant une activité toni-cardiaque correspondant à environ 400.000 unités grenouilles au gramme et qu'au cours de ce travail nous dénommerons « adonidoside » ;

« 2° Un glycoside presque insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, soluble dans le chloroforme, peu soluble dans l'éther, insoluble dans l'éther de pétrole, donnant avec l'acide sulfurique concentré une coloration brun rougeâtre, avec l'acide chlorhydrique concentré une coloration rouge violet, avec le réactif de Keller une bande colorée en brun et une coloration bleue intense de l'acide acétique glacial ; donnant les réactions des glycosides à chaîne fermée lactonique non saturée ; ayant une activité toni-cardiaque cor-

respondant à environ 160.000 unités grenouilles au gramme et qu'au cours de ce travail nous dénommerons « adonivernoside » ;

« 3° Les adonidines actuellement utilisées sont un mélange en proportion très variable suivant les méthodes d'extraction de ces deux glycosides avec leurs produits de décomposition, d'où résultent les grandes différences constatées dans leur activité toni-cardiaque. »

CHAPITRE IV

Etude pharmacodynamique

Cette étude, comme nous l'avons déjà fait remarquer, date en quelque sorte des travaux des Docteurs Mercier, c'est-à-dire du jour où les expérimentateurs travaillant sur un seul et même produit, les résultats ont pu être comparés. C'est donc à ces travaux que nous renvoyons le lecteur, ainsi qu'à la remarquable thèse de Fontenaille (Lyon 1929) et aux thèses des Docteurs Faguet et Chausset. A tous ces auteurs nous avons fait de larges emprunts dont nous les remercions.

Et tout d'abord :

1° Quelle est la toxicité des glycosides de l'*adonis vernalis* ?

Depuis longtemps, on avait remarqué que l'*adonis*, contrairement à la digitale, était peu toxique et que son emploi amenait rarement des accidents. Cervello

étudia le premier, d'une manière expérimentale, la toxicité de ce médicament ; son adonidine était toxique pour la grenouille, à la dose de 0 mgr. 15, ce qui correspondait à environ 200.000 unités grenouilles ; pour le chien et le lapin, la dose mortelle était de 1 milligramme par kilo.

Mordagne prépara une adonidine moins active, d'une activité de 35.000 U.-G. et toxique pour le chien à la dose de 6 milligrammes par kilo.

Les recherches de L.-J. et F. Mercier ont montré que le principe hydrosoluble, l'adonidoside, produisait la mort du lapin à la dose de 1 milligramme par kilo et celle du chien à la dose de 0 mgr 5 à 0 mgr. 75 par kilo. Ces expériences ont été reprises dernièrement par Jung et Fontenaille, qui obtinrent des résultats concordants. Les symptômes d'intoxication sont toujours les mêmes : l'animal présente une salivation abondante, des nausées, des vomissements violents ; la respiration devient ample ; l'animal, après des périodes d'agitation et de sédation, meurt dans le coma. Le principe hydro-insoluble, l'adonivernoside, est moins toxique, le lapin n'est intoxiqué mortellement qu'avec 1 mgr. 5 à 2 mgr. par kilo, et le chien avec 1 mgr. 25. Ces chiffres montrent que le lapin est nettement plus résistant que le chien à l'intoxication adonidique

Avec des doses moindres, on obtient des troubles du rythme cardiaque et de la tension artérielle, de la sialhorrée, un effet sédatif, marqué surtout avec l'adonivernoside, des troubles du pneumogastrique se tra-

duisant par du hoquet, un ralentissement du rythme respiratoire et enfin de la paraplégie.

2° Accumulation

L'accumulation des glycosides d'*adonis vernalis* est très faible, presque nulle. Cette propriété, d'une importance capitale au point de vue pharmacodynamique et surtout thérapeutique, ressort nettement des expériences de Cervello et des observations de Guirlet.

On sait que le cœur isolé de la grenouille, arrêté en systole sous l'influence de la digitale, n'est plus susceptible de reprendre ensuite son activité si on procède à des lavages répétés avec du liquide de Ringer. Il en est tout autrement avec l'*adonis* ; on constate qu'une solution étendue (1/200.000^e) d'*adonidoside* ou d'*adonivernoside*, produit l'arrêt en systole du cœur isolé de la grenouille, mais que les battements cardiaques reprennent ensuite par lavage avec du sérum de Ringer ; avec des solutions plus concentrées la reprise des battements cardiaques ne se fait pas. D'autre part, le cœur arrêté en systole par l'*adonidosine* reprend plus facilement ses battements que le cœur arrêté par l'*adonivernoside*. Il semblerait donc que ce dernier soit plus cardiotrope que le premier, contrairement à ce que montre l'examen des tracés. En réalité, l'*adonivernoside*, étant insoluble dans l'eau, est plus difficile à enlever du muscle cardiaque que l'*adonidoside*, ce qui explique les résultats précédemment observés.

3° Action sur le système nerveux central

Les deux glycosides exercent sur le système nerveux et spécialement sur l'écorce cérébrale une action sédatrice marquée, plus intense et surtout plus durable pour l'adonivernoside. Ils peuvent empêcher l'apparition ou diminuer l'intensité des crises convulsives provoquées par la cocaïne et le camphre. A doses toxiques, les glycosides, surtout l'adonivernoside, exercent sur les centres bulbaires, spécialement sur le centre respiratoire, une action paralysante pouvant amener l'asphyxie.

4° Action sur l'appareil-cardiovasculaire

A. GRENOUILLE. — Sur le cœur *isolé*, les deux glycosides provoquent la contraction systolique du cœur, précédée de l'augmentation d'amplitude des contractions. Cette contracture peut disparaître par lavage du cœur au sérum de Ringer.

Sur le cœur *in situ* action tonique analogue aboutissant à l'arrêt systolique.

B. CHIEN. — Les deux glycosides agissent dans le même sens sur le cœur et l'appareil vasculaire de l'animal sain.

1° Les petites doses (40 unités grenouille) par kilo ont une action inotrope positive traduisant l'augmentation de contractilité du myocarde. Action marquée surtout avec l'adonidoside.

2° Les doses moyennes (80 U. G. par kilo) sont suivies d'une action inotrope positive de même origine et d'une action chronotrope négative. Pour L.-J. Mercier et F. Mercier, ce ralentissement est une bradycardie réflexe d'origine pneumogastrique destinée à contrebalancer l'hypertension résultant de l'action vasoconstrictrice des doses moyennes. Cette bradycardie ne se produit que lorsque la tension artérielle atteint une certaine hauteur et n'existe pas quand le vague est sectionné mécaniquement ou physiologiquement. La bradycardie est surtout marquée avec l'adonidoside, plus neurotrope que l'adonivernoside.

3° Les doses subtoxiques et toxiques (120 U. G. à 200 U. G. par kilo) provoquent, dès le début, les mêmes phénomènes que les doses moyennes ; puis exercent sur le cœur une action dromotrope négative et bathmotrope positive. Ce ralentissement de la conduction dans le tronc et les branches du faisceau de His et cette exaltation de l'activité des centres hétérotopes provoquent des troubles caractéristiques du rythme cardiaque consistant en : blocs auriculaires et ventriculaires, alternés ou simultanés avec pauses diastoliques prolongées (blocs dans la production desquelles l'hyperexcitabilité vagale joue un rôle important (L.-J. Mercier et F. Mercier), tachysystolie et pseudo-dissociation auriculo-ventriculaire avec rythme O2 ; fibrillation auriculaire, puis ventriculaire précédant l'arrêt définitif. Ces phénomènes sont le fait des deux glycosides, mais les troubles de conduction sont moins intenses et les arrêts spontanés moins fréquents avec l'adonivernoside qu'avec l'adonidoside.

5° Action sur l'appareil respiratoire

L'adonidoside semble se comporter comme un stimulant du centre respiratoire et provoquer l'augmentation de l'amplitude et parfois l'accélération du rythme des mouvements respiratoires, accélération le plus souvent masquée et même contrebalancée par une bradypnée réflexe résultant de l'excitation du centre pneumogastrique pendant la phase de bradycardie réflexe (L.-J. Mercier et F. Mercier).

L'adonivernoside qui possède une action sédative nerveuse marquée provoque un ralentissement notable du rythme respiratoire, ralentissement coïncidant néanmoins avec une augmentation d'amplitude. A fortes doses, les deux glycosides peuvent amener la mort par paralysie du centre bulbaire (surtout l'adonivernoside).

6° Action sur la sécrétion urinaire

D'après L.-J. Mercier et F. Mercier, les deux glycosides sont capables d'exercer une action diurétique même chez l'animal sain. Mais le mécanisme et l'importance de cette action sont différents pour l'un et l'autre glycoside.

L'adonidoside possède une action diurétique inconstante dépendant seulement des modifications cardio-vasculaires provoquées par le glycoside alors que l'adonivernoside semblerait posséder, outre cette action directe, une action diurétique directe analogue

à celle de la scille et indépendante dans une certaine mesure, des variations du tonus cardiaque, de la T. A. et de l'état des vaisseaux.

En clinique, le Docteur R. Lutembacher, n'a pas retrouvé ces effets diurétiques directs reconnus par les frères Mercier à l'adonivernoside. Au début, comptant sur cette action, le Docteur R. Lutembacher avait supprimé la théobromine qu'il associe habituellement aux tonicardiaques. Dans la suite, il a dû recourir à nouveau à ce diurétique chez les sujets infiltrés d'œdèmes.

7° Action sur les muscles lisses

Les glycosides de l'adonis vernalis exercent sur les muscles lisses (intestin isolé) une action contracturante de même ordre que celle produite par les glycosides digitaliques. L'intensité de cette action est différente pour les deux glycosides. L'adonidoside provoque encore l'arrêt des mouvements rythmiques et la contracture en solution à 1/2.000.000. Pour produire les mêmes phénomènes avec l'adonivernoside, il faut des solutions dix fois plus concentrées 1/200.000. L'activité de ce dernier glycoside sur l'intestin est comparable à celle de la strophanthine.

8° Action sur le rythme cardiaque

Nous ne pouvons, faute de place, reproduire les tracés obtenus à l'Ecole vétérinaire de Lyon par MM. Jung et Veil. Le lecteur que ce point intéresserait

les trouvera dans la thèse du Docteur Roger Chausset.

En tous cas, ces tracés électro-cardiographiques éclairent et expliquent singulièrement les troubles rythmiques divers constatés, au cours de l'intoxication par l'adonidine, par différents auteurs qui, n'ayant pas cette méthode à leur disposition, n'avaient pu en donner une interprétation suffisante.

En ce qui nous concerne, ces tracés sont particulièrement intéressants par ce fait qu'ils nous montrent que l'intoxication produite par l'adonidine présente les mêmes phénomènes que celle produite par la digitaline. Du moment que, par son action toxique, l'adonidine se révèle l'égale de la digitaline, nous sommes en droit de penser que son action thérapeutique lui est comparable, sinon égale.

9^e Résumé de l'étude expérimentale

Nous ne saurions mieux faire, nous semble-t-il, que de reproduire *in extenso* les conclusions de la thèse du Docteur Fontenaille, conclusions qui résument les travaux des frères Mercier et les propres travaux de l'auteur :

« I. — L'adonidoside peut être injecté par voie hypodermique et par voie intraveineuse.

« L'administration par voie parentérale est préférable à l'administration par voie buccale : l'adonidoside étant modifié par les sucs digestifs.

« II. — En injections hypodermiques ou intraveineuses, la dose toxique minima (provoquant l'appari-

tion de troubles) est, chez le chien, de $1/5$ de milligramme par kilogramme de poids vif. La dose mortelle minima de $1/4$ de milligramme. Par la bouche, la dose toxique minima est de $1/4$ de milligramme, la dose mortelle est $3/4$ de milligramme.

« Les chiens cardiaques âgés, les sujets jeunes, malades ou débilités sont les plus sensibles à l'action toxique du glucoside.

« III. — Les symptômes essentiels de l'intoxication par l'adonidoside sont des vomissements précédés et suivis de périodes de prostration et d'agitation. Ces vomissements sont vraisemblablement d'origine centrale.

« En même temps, il y a mydriase intense.

« Le pouls d'abord ralenti, très ample, devient bigeminé par moment. Il y a fréquemment des pauses en diastole. Rapidement, le rythme s'accélère, le pouls devient petit, irrégulier. Cependant la pression artérielle reste élevée jusqu'à la mort qui se produit par fibrillation ventriculaire. Quand la mort ne survient pas, le sujet retrouve rapidement son état initial.

« IV. — Aux doses moyennes $1/8$ - $1/10$, on ne note plus de vomissements. Il y a d'abord bradycardie, puis tachycardie. On note encore de l'arythmie : bigeminisme ; pauses en diastole.

« La pression, qui s'élève d'abord de 1 à 2 centimètres cubes, retourne progressivement à son niveau primitif, parfois plus bas.

« V. — A faible dose ($1/20$ de milligramme par kilo), l'adonidoside détermine un ralentissement marqué du pouls. L'amplitude est toujours doublée. La pression s'élève facilement et d'une manière inconstante. »

« VI. — L'adonidoside à faible dose est sans action sur la diurèse chez le chien sain. Chez les cardiaques avec grosses lésions orificielles, une action indirecte se manifeste.

« VII. — Aux fortes doses, l'adonidoside augmente le rythme et l'amplitude des mouvements respiratoires. Aux faibles doses, il ralentit le rythme, augmente l'amplitude.

« VIII. — L'adonidoside exerce sur les vaisseaux une action vaso-constrictive.

« Sur le cœur : une action chronotrope négative par excitation des terminaisons cardiaques du parasymphathique, une action inotrope positive, une action dromotrope négative, une action bathmotrope positive, analogues à celles de la digitale.

« IX. — L'adonidoside ne s'accumule pas dans l'organisme. »

CHAPITRE V

L'adonis vernalis dans ses applications médicales

Notre intention n'étant pas ici de refaire une étude complète au sujet des applications cliniques MÉDICALES de l'adonis vernalis, nous nous bornerons à rapporter les principales observations publiées en en ajoutant quelques-unes qui nous sont personnelles. Pour les Lecteurs que plus de détails intéresseraient, nous les prions de se reporter aux thèses des Docteurs Roger Chausset (Lyon 1928) et Jean Faguet (Paris 1928). Les quelques observations que nous y avons ajouté proviennent du service de M. le Professeur Savy, à l'Hôtel-Dieu. Qu'il nous permette de le remercier de sa grande obligeance, ainsi que M. le Docteur Paliard, médecin des Hôpitaux, assistant du service, et le Docteur Philippe Barral, interne du service, de l'amabilité de qui nous avons usé et peut-être abusé.

Indications médicales de la thérapeutique adonidienne

Les principales indications de l'emploi de l'*adonis vernalis* se trouvent dans les affections de l'appareil cardiovasculaire et accessoirement dans les dyspnées ou les insuffisances rénales. Ces indications découlent du reste tout naturellement des données physiologiques et pharmacodynamiques précédemment exposées.

I. — *Quelle est la place de l'adonis vernalis dans la thérapeutique cardio-vasculaire ?*

Ces indications peuvent être groupées sous 6 paragraphes différents ; sans doute, cette division n'est-elle pas absolue et en fait ces paragraphes chevauchent quelque peu les uns sur les autres. Cette classification est purement didactique.

1° CHEZ LES MITRAUX

OBSERVATION I (CHAUSSET, Obs. III)

Malade de 68 ans. Insuffisance mitrale. Réagit peu actuellement à la digitaline. Du 11 février 1929 au 1^{er} mars : le malade reçoit 30 gouttes d'adoverne par

jour. Amélioration de la dyspnée, de la diurèse ; diminution des crises d'asthme nocturnes.

OBSERVATION II
(CHAUSSET, Obs. VI)

Homme, 54 ans. Bronchite chronique : Insuffisance mitrale, défaillance cardiaque. A partir du 5 mars : 30 gouttes adoverne par jour. Diminution rapide des œdèmes : crises de suffocation rares. Le 22 mars, le malade quitte le service du Docteur Bonamour.

OBSERVATION III
(CHAUSSET, Obs. VII)

Homme, 65 ans. Insuffisance mitrale. Poussées de défaillance cardiaque. Plusieurs traitements antérieurs à la digitaline. Traitement adovernique donne une amélioration plus nette que la digitale. Dyspnée, essoufflement diminuent. Diurèse augmente.

OBSERVATION IV
(FAGUET, Obs. I)

Homme, 49 ans. Insuffisance mitrale, avec arythmie. Poussées d'insuffisance cardiaque. Les défaillances cardiaques répétées que subit le malade cèdent bien à un traitement à l'adoverne, même peu intensif.

OBSERVATION V

(FAGUET, Obs. II)

Homme, 16 ans. Insuffisance mitrale. Gros foie. Epanchement pleural droit. Poussées congestives fébriles. Cèdent bien au traitement adovernique sous forme d'injections intraveineuses.

OBSERVATION VI

(FAGUET, Obs. III)

Femme, 50 ans. R. M. : Intoxication digitalique. intolérance du reste au traitement digitalique, même recommencé prudemment Bons résultats avec l'adoverne.

OBSERVATION VII

(FAGUET, Obs. V)

Insuffisance mitrale. Bronchite, emphysème. Traitement à l'ouabaine et à l'adoverne. Amélioration rapide.

OBSERVATION VIII

(FAGUET, Obs. VI)

R. M. Epilepsie Hémiplegie d'origine spécifique. Amélioration très rapide avec le traitement mixte digitaline-adoverne.

OBSERVATION IX

(Personnelle)

Asystolie. Maladie mitrale. Insuffisance rénale.

Amélioration nette des symptômes cardiaques et de ceux-là seulement, après une cure à l'adoverne.

Mlle B..., entrée salle Chavanne le 5 mai 1930, avec le syndrome suivant :

Asystolie à prédominance hépatorénale.

Troubles nerveux, probablement sous la dépendance de l'insuffisance excrétoire du rein.

Insuffisance et rétrécissement mitral d'origine rhumatismale.

Malade délirante, chez laquelle on ne peut pratiquer une saignée.

Gros disque d'albumine dans les urines.

Température au-dessous de la normale pendant les premiers jours qui suivirent son entrée (il est probable du reste que la température a été mal prise).

Cure d'adoverne : 40 gouttes pendant 7 jours. Aucune action sur le délire, mais le myocarde semble plus tonique : pouls se ralentit un peu, est perceptible et un peu plus régulier.

Pronostic néanmoins des plus réservés, en raison de l'état du rein qui est nettement insuffisant.

2° CHEZ LES AORTIQUES

a) *Aortiques purs* :

OBSERVATION X

(FAGUET VII)

Homme 43 ans. Peintre en bâtiments. Antécédents

rhumatismaux ; gros souffle d'I. A. Saignée. Traitement par injections intraveineuses d'adonidine. Sort en équilibre 8 jours après son entrée.

OBSERVATION XI

(FAGUET VIII)

Femme. I. A. et ectasie aortique. Digitaline Ouabaine. Traitement spécifique. Digitaline mal supportée, remplacé par adoverne Equilibre cardiaque retrouvé.

OBSERVATION XII

(FAGUET IX)

Homme, 69 ans. clangor aortique, double souffle aortique. Traitement à l'adoverne par voie intraveineuse et par la bouche. Amélioration très rapide.

OBSERVATION XIII

(FAGUET X)

Homme, 59 ans. Double souffle aortique. Insuffisance cardiaque. T. A. à 20/9. Traitement mixte par voie intraveineuse à ouabaine et au mélange adonidoside. Adoniverdoside. Crises urinaires. Insuccès. Mort.

OBSERVATION XIV

(FAGUET XI)

Homme, 59 ans. Tabes. Insuffisance cardiaque. Dou-

ble souffle aortique. Traitement cyanure et néo et, d'autre part, ouabaïne et adoverne. Amélioration temporaire. Hémoptysie. Mort.

OBSERVATION XV

(FAGUET XII)

Homme 21 ans. Rhumatisme articulaire. I. A. Asthme nocturne. Palpitations. Ouabaïne. Quinidine. Belladone. Puis adonidine. Amélioration franche et rapide.

b) Aortiques et mitraux :

OBSERVATION XVI

(FAGUET XIII)

Homme 15 ans. I. A. et I. M. rhumatismales. Epanchement pleural considérable. Traitement au salicylate et à l'adonidine, les symptômes légers de fléchissement cardiaque disparaissent.

OBSERVATION XVII

(Personnelle)

Aortite spécifique. Médiastinite concomitante. Suba-systolie chez une femme de 41 ans.

110 gouttes d'adoverne en 4 jours associées à 0,60 de poudre de feuilles de digitale en 3 jours,

B... Etiennette, 41 ans. Blanchisseuse, Charbonnières.

Entre le 12 mai 1930. Dyspnée, cyanose, cœur irrégulier, rapide, arythmique, non auscultable. Règles inégales. Wassermann négatif. Radio : gros cœur.

13 mai. — Thérapeutique : Digitale, camphre, oxygène, adoverne.

14 mai. — T. A. : 14,5. Dès que la malade essaie de bouger : cyanose, asphyxie. Mains violettes, cyaniques, qui deviennent livides à certains moments.

17 mai. — Allure de péricardite. L'existence d'un Argyll-Robertson et la diminution du réflexe rotulien font penser plutôt à une aortite spécifique. Il y a, d'autre part, certainement de la médiastinite : crises d'étouffement, douleurs.

A partir du 13 mai, la malade reçoit 0,30, 0,20, 0,10 de poudre de feuilles de digitale, ainsi que 30 gouttes d'adoverne.

L'état s'améliore peu à peu ; une seule crise de suffocation. Néanmoins, le pronostic reste sérieux. On va recommencer une nouvelle cure d'adoverne.

3° NÉPHRITE CHRONIQUE AVEC DÉFAILLANCE CARDIAQUE

OBSERVATION XVIII

(CHAUSSET V)

Homme 57 ans. Œdèmes membres inférieurs. Digitale ne donne presque aucun résultat. Adoverne par la bouche : augmentation diurèse. Diminution œdèmes. Amélioration rapide de l'état général.

OBSERVATION XIX

(CHAUSSET IX)

Femme 72 ans. Néphrite chronique avec défaillance

cardiaque grave. 30 gouttes adoverne par jour per os. Amélioration de la dyspnée. Disparition des crises d'asthme cardiaque.

OBSERVATION XX
(CHAUSSET X)

Défaillance cardiaque. Femme de 85 ans. Néphrite chronique probable. Déficience intellectuelle. Amélioration rapide. La malade se lève toute la journée.

OBSERVATION XXI
(QUÉNÉE II)

Brightique ancienne. Grosse albuminurie. Œdème. Congestion pulmonaire. Insuffisance de la digitale et de la ouabaïne. Amélioration par l'adoverne.

4° INSUFFISANCE VENTRICULAIRE GAUCHE
ABOUTISSANT A L'I. V. D. ET A L'ASYSTOLIE TOTALE

OBSERVATION XXII
(CHAUSSET II)

Homme 63 ans. Ictus. Hémiparésie droite. Dyspnée. Œdème malléolaire. Albuminurie. Ne réagit plus à la digitaline. Par l'adoverne : baisse de la T. A., diminution des œdèmes, du taux des chlorures. Augmentation de la diurèse.

OBSERVATION XXIII

(CHAUSSET VII)

Femme 67 ans. Hypertension modérée. I. V. G. Néphrite chronique probable. Dans ce cas, insuffisance réelle de l'ouabaïne, de la digitaline et de l'adoverne. La malade n'a même réagi que très passagèrement au neptal.

OBSERVATION XXIV

(CHAUSSET XII)

Homme 66 ans. I. V. G. Arythmie. Amélioration rapide des œdèmes, de la dyspnée, des symptômes pulmonaires

OBSERVATION XXV

(QUÉNÉE I)

Homme 65 ans. Crises d'œdème aigu. Ne réagit plus à la digitaline. Par contre, réagit très bien à l'adoverne, par la bouche (60 gouttes par jour).

OBSERVATION XXVI

(Personnelle)

Insuffisance ventriculaire gauche. Bruit de galop. Néphrite chronique. Double épanchement pleural. Résiste à la thérapeutique cardiaque ordinaire : digitale, ouabaïne, théobromine.

Adoverne : 140 gouttes en 4 jours ; améliore les symptômes fonctionnels de ce malade dont l'état reste néanmoins très grave.

A.,, Félix, 52 ans, P.-L.-M.

Premier séjour le 6 janvier 1930, envoyé pour affection pulmonaire. Père, mère morts de vieillesse. 4 frères et sœurs. Une blennorrhagie compliquée d'orchite. En 1907 : fièvre typhoïde. En 1908 : Opéré d'une hernie.

Depuis la guerre, embarras gastrique, céphalées, douleurs gastriques après chaque repas. Au mois de novembre 1929, n'a plus d'appétit, commence à être essouffé.

Depuis une dizaine d'années : souffre de bronchites à répétition.

A l'entrée : Malade essouffé, toussant et crachant abondamment ; sueurs abondantes. Température : 40°5 au début, qui descend rapidement aux alentours de 38°.

Poumons : Râles diffus, signes de congestion généralisée, sans foyers individualisables cliniquement.

Cœur : Bruits normaux. Pouls : 100. Tension : 16/10. Foie gros.

Deuxième séjour le 3 mars 1930. Continue à tousser et à cracher ; souffle au niveau de la première côte droite.

Poumon : Signes de congestion des deux bases. Langue saburrale. Foie douloureux.

Cœur : Pouls, 120 ; tension, 16½/10.

Troisième séjour : 28 mars 1930.

Revient avec les mêmes troubles que précédemment.

18 avril 1930. — Grosse dyspnée ; saignée de 125 cc.

24 avril 1930. — On commence une série de piqûres d'ouabaïne.

25 avril 1930. — T. A. : 185/130.

13 mai 1930. — Ponction pleurale.

A gauche, on retire 50 cc. ;

A droite, 600 cc. liquide citrin à formule plutôt lymphocitaire.

Coefficient de Maillard : 11,2.

Actuellement, le 14 mai 1930 :

1° Anasarque progressif, avec gros œdème des jambes;

2° Epanchement pleural ponctionné, très abondant à droite ;

3° Ascite ;

4° *Au cœur* : bruit de galop : le passé du malade et les signes actuels plaident en faveur d'un gros cœur primitif avec insuffisance cardiaque et participation du foie (éthylisme).

Résiste à la thérapeutique cardiaque ordinaire : digitaline, ouabaïne, théobromine. Le Neptal a donné une diurèse de 6 litres.

Tension artérielle : 17/11.

Adoverne. — 8 mai : XX gouttes d'Adoverne.

9 mai : XL — —

10 mai : XL — —

11 mai : XL — —

Diurèse. — 5 mai : 750 cc.

6 mai : 750 cc.

7 mai : 750 cc.

8 mai : 750 cc.

9 mai : 1 litre.

10 mai : 800 cc.

11 mai : 1 litre.

12 mai : 900 cc.

13 mai : 6 l. 100 (Neptal).

14 mai : 2 l. 400.

15 mai : 2 l. 500.

16 mai : 1 litre.

OBSERVATION XXVII

(Personnelle)

Hypertrophie cardiaque. Insuffisance ventriculaire gauche passagère. Epanchement pleural. Œdème des membres inférieurs. Ictus. Grosse albuminurie.

Adoverne : 220 gouttes en 6 jours. Amélioration très nette en particulier de la dyspnée.

V... Gustave, 45 ans, représentant.

Premier séjour. — Salle J.-Courmont, avec le diagnostic : hypertrophie cardiaque considérable; insuffisance ventriculaire gauche passagère; épanchement pleural droit.

Hypertendu à 20/12. Albuminurie.

Deuxième séjour. — *Novembre* 1929, un an après. Re-vient avec une dyspnée intense. T. A. 22/11; gros foie. Cheyne-Stokes. Saignée de 500 grammes.

Troisième séjour. — *Décembre* 1929 : dyspnée à nouveau intense, œdèmes.

Piqûre de Neptal.

Quatrième séjour. — *Janvier* 1930 : petit ictus; guérison progressive en quelques jours.

Cinquième séjour. — *Avril* 1930 : crises de suffocation; troubles de la vue; œdèmes des membres inférieurs; albuminurie considérable.

14 mai : *Ponction pleurale* qui évacue 750 cc. de liquide citrin.

Urée sanguine : en 1918, 0,27 0/00.

en 1929, 0,40 0/00.

La cure à l'Adoverne qui est entreprise améliore grandement le malade :

Adoverne. — 7 mai: XX gouttes.

8 mai: XL —

9 mai: XL —

10 mai: XL —

11 mai: XL —

12 mai: XL —

12 mai: XL —

5° BRONCHITE CHRONIQUE. EMPHYSÈME. DÉFAILLANCE
CARDIAQUE

OBSERVATION XXVIII

(CHAUSSET I)

Homme 54 ans. Asthme. Emphysème. Poussées de bronchite. Diminution œdème, disparition de la dyspnée par l'adoverne. A l'arrêt temporaire du traitement : réapparition des œdèmes qui disparaissent dès que l'on recommence.

OBSERVATION XXIX

(CHAUSSET XI)

Homme 65 ans. Brightisme. Dyspnée d'effort. Pseudo-asthme. Arythmie. 0,60 d'urée sanguine. Amélioration rapide par l'adoverne.

OBSERVATION XXX

(FAGUET V)

Homme 62 ans. Cyanose. Dyspnée. Gros foie. Amélioration rapide mais incomplète par l'adoverne, on complète par l'ouabaïne. Sort guéri.

6° ATHÉROME. MYOCARDITE.

OBSERVATION XXXI

(CHAUSSET III)

Homme 74 ans. Dyspnée. Cyanose. Arythmie. T. A. 18/10. Pas d'albumine, pas d'œdème. Pendant le traitement à l'adoverne, diminution rapide de la dyspnée; le malade peut dormir la nuit. Amélioration continue avec le traitement.

OBSERVATION XXXII

(Personnelle)

Hypertension notable. Arythmie. Subasystolique réagissant très mal à la digitale. Cure d'adoverne. 40 gouttes pendant 8 jours.

Amélioration notable des signes fonctionnels et des signes physiques cardiaques.

Mme C... Agathe, 77 ans.

Premier séjour. — Salle Chavanne, le 23 novembre 1929, envoyée pour asystolie. 3 enfants. Infection puerpérale.

Tachycardie; essoufflement; crises d'asthme cardiaque qui cèdent à la digitale ou à la natibaine.

Mai 1928: Grippe infectieuse. A toujours eu du rhumatisme chronique.

Examen: œdème des jambes; extrasystoles en salves; sonde dans la région mésocardiaque. T. A. 22/11; submatité des bases. Pas de sucre, ni d'albumine.

Deuxième séjour. — 7 février 1930, pour œdème des jambes, réagit beaucoup moins bien à la digitale.

Examen: douleur à la palpation de la région précordiale.

Arythmie. Pas de souffles de la pointe. Léger épanchement pleural droit.

La malade prend XL gouttes d'adoverne par jour pendant 8 jours, sans autre thérapeutique toni-cardiaque. Amélioration de l'état général, de la dyspnée; réduction considérable de l'arythmie.

II. — *Les indications accessoires de la thérapeutique à l'adloverne*

1° L'*Adonis vernalis* peut se trouver indiqué au cours de certaines *maladies infectieuses* ou à la convalescence au moment où l'on peut avoir à prévoir un fléchissement myocardique ;

2° Dans les *dyspnées*, même n'étant pas d'origine cardiaque (dyspnées d'origine pulmonaire, dyspnées toxiques, etc.), l'adoverne a une action remarquablement intense et remarquablement rapide ;

3° Dans les *cirrheses*, l'adoverne pourrait être utilisé et pour augmenter la diurèse et pour soutenir le cœur.

Pour conclure, nous ne pouvons que souscrire à ce que le Docteur Roger Chausset déclarait dans sa thèse, conclusions que nos quelques essais cliniques n'ont fait que confirmer :

AU POINT DE VUE MÉDICAL, la thérapeutique adonidienne amène :

1° Une diminution des dimensions du cœur ;

2° Le renforcement, le ralentissement, la régularisation des contractions cardiaques et du pouls, et l'augmentation immédiate de la tension artérielle ;

3° Une augmentation importante de la diurèse due à la fois à une action directe sur le rein et à une action directe par le rétablissement de la circulation sanguine, portant surtout sur l'élimination azoturique ;

4° La disparition des œdèmes et des stases viscérales, et une diminution progressive de la tension artérielle ;

5° Un ralentissement des mouvements respiratoires qui deviennent plus amples, par suite d'une action directe sur les centres respiratoires, et la disparition de la dyspnée.

6° Jamais de phénomènes d'accumulation, ni de signes d'intolérance gastrique, aux doses thérapeutiques.

CHAPITRE VI

L'adonis vernalis dans ses applications chirurgicales

Nous avons pu, grâce à la grande obligeance de M. le Professeur Patel et, pour quelques-unes de nos observations, grâce à l'amabilité de nos collègues des services voisins, employer l'adoverne dans 14 cas. Nous les avons choisis aussi divers que possible : les résultats que nous apportons prêtent d'ailleurs à des discussions que nous envisagerons à la suite de notre exposé.

Qu'on nous pardonne, en tout cas, de donner des observations qui pourraient paraître incomplètes : l'urgence d'un traitement chirurgical ne nous a souvent pas permis de pousser nos investigations aussi loin que nous l'aurions désiré ; dans d'autres cas, rien ne permettant de soupçonner une défaillance chez nos malades, l'examen n'est pas aussi méthodique qu'il serait souhaitable. Dans tous les cas, cependant,

nous avons tenu à préciser les circonstances dans lesquelles a été donné le mélange adonidoside-adoniver-noside (adoverne), les doses employées, et enfin les résultats qu'il nous a semblé apporter.

1° Observations

OBSERVATION I

Syncope anesthésique. Arythmie. Erethisme cardiaque.

R..., Marie, 52 ans, entre salle Gensoul, pour un néoplasme ulcéré du sein avec envahissement ganglionnaire du creux de l'aisselle et du creux sous-claviculaire. On se décide à intervenir sous la forme d'une simple opération de propreté.

7 mai 1930: Sous A. G. éther, on commence l'intervention, dès le début la malade s'arrête de respirer: cœur arythmique, mais régulier dans son arythmie. Injections de caféïne, adrénaline. La respiration reprend plus lente d'abord et revient peu à peu à son rythme normal. On peut achever l'intervention qui se fait sans incidents.

Le soir, pouls à 75; arythmie qui a beaucoup diminué; on a cependant par instants des salves d'extrasystoles. La malade prend XXX gouttes d'adoverne.

Le 8 mai: XX gouttes d'adoverne

9 mai: XX — —

10 mai: XX — —

11 mai: XX — —

Le cœur est régulier; l'arythmie a disparu. Peut-être pourra-t-on envisager ultérieurement une opération plus complète sur le sein et les ganglions.

Il faut noter que la malade n'avait jamais été auparavant considérée comme une cardiaque; l'auscultation du cœur faite par précaution avant l'intervention avait montré que les bruits, quoique un peu lointains, étaient réguliers et normaux.

La malade s'est trouvée améliorée dès le lendemain de l'intervention. Au troisième jour, même à une auscultation soigneuse et prolongée, on ne trouve plus d'extrasystoles.

OBSERVATION II

Insuffisance mitrale. Préparation pour une ostéotomie pour cal vicieux de jambe.

R... Pierre, 21 ans.

Fracture de jambe au 1/3 inférieur, datant du mois de septembre, non soignée et vicieusement consolidée.

Appareil cardio-vasculaire: Tension 12/7 et demi, π à 100 irrégulier, instable. A l'auscultation du cœur: souffle systolique extrêmement net, se propageant dans l'aisselle constant avec les mouvements respiratoires et les mouvements du malade. Celui-ci est du reste traité depuis l'âge de 11 ans pour « maladie de cœur » (origine rhumatismale) et redoute particulièrement l'intervention.

29 avril: XX gouttes mélange adonidoside-adonivernoside

30 avril: — — —

1^{er} mai: — — —

2 mai: — — —

3 mai: — — —

4 mai A. G.: ostéotomie et plâtre sans incidents.

Le soir de l'intervention, le malade se sent bien et c'est uniquement par excès de prudence que l'on pratique une injection de solucamphre.

OBSERVATION III

Hystérectomie pour fibrome. Légère défaillance cardiaque post-opératoire.

B... Marguerite, 56 ans, entre à l'Hôtel-Dieu, salle Gensoul, le 4 mai 1930, porteuse d'un volumineux fibrome; malade très anémiée, mais non infectée.

Appareil cardio-vasculaire: cœur, π à 80 plein et tendu. Tension artérielle 16/9. Pas d'albumine.

Le 7 mai. — Hystérectomie sans incidents On extirpe un volumineux fibrome de 4 kilos 500.

Le soir de l'intervention, la température monte à 39°2, le pouls s'accélère à 105, la malade prend XX gouttes du mélange adonidoside-adonivernoside (adoverne).

Le lendemain, 8 mai: XXX gouttes.

9 mai: XX —

10 mai: XX —

11 mai: XX —

Dès le lendemain, le pouls est redevenu plein et fort. La convalescence s'annonce normale.

OBSERVATION IV

Hystérectomie pour cancer du corps développé sur un utérus prolabé. Malade hypertendue. Albuminurique. Adoverne pré et post-opératoire.

G... Séraphie, entre salle Gensoul, le 30 avril 1930, pour prolapsus génital complet apparu après une première grossesse. La malade a eu du reste par la suite 2 grossesses sans incidents.

Ménopause il y a 5 ans: 6 mois plus tard, apparition

de petites pertes rouges, qui ont réapparu à nouveau ces derniers temps et qui motivent l'entrée de la malade à l'Hôtel-Dieu.

Examen cardio-réno-vasculaire.

Hypertension à 18/10, π à 90; vibrant.

Pas de lésions valvulaires cliniquement appréciables.

Léger disque d'albumine dans les urines.

Le 30 avril: XXX gouttes d'adoverne.

1^{er} mai : XXX — —

2 mai : XXX — —

Le soir du 2 mai, la malade vomit après l'administration de l'adoverne, c'est le seul cas où un tel incident, du reste sans gravité, se soit produit.

Le 3 mai: hystérectomie (néoplasme du corps).

Le 5 mai: XX gouttes d'adoverne.

6 mai : XX — —

7 mai : XX — —

Contrairement pourrait-on dire à toute attente, les suites ont été remarquablement simples et la malade quitte le service 14 jours après l'intervention.

OBSERVATION V

Aortite spécifique. Insuffisance ventriculaire gauche légère. Cure à l'adoverne avant un vissage du col fémoral.

G... Jeanne, 58 ans, entrée le 12 mai, présentant à la suite d'une chute dans un escalier, une fracture trans-cervicale du col fémoral droit.

Appareil cardio-vasculaire: malade ayant déjà été soignée pour une aortite spécifique (cyanure récemment). Il y a 2 mois: crise fruste d'œdème aigu du poumon. Gros cœur, souffle diastolique, du reste peu important.

Le 13 mai: XXX gouttes d'adoverne.

Le 14 mai: XXX gouttes d'adoverne.

15 mai: XXX — —

Le 16 mai: Sous R. A. après injection de morphine-caféïne: vissage du col.

La rachianesthésie est extrêmement bien supportée, pas de nausées ni de vomissements.

A la fin de l'intervention, pouls normal, régulier. Le soir un peu de céphalée mais sans gravité.

Pas de douleurs précordiales. La malade passe une bonne nuit et les suites sont des plus simples.

OBSERVATION VI

Néphrite chronique hypertensive. Défaillance cardiaque passagère post-opératoire.

R... Jules, 43 ans, salle Saint-Joseph, entré pour troubles trophiques et infectieux sur un moignon d'amputation de cuisse datant de la guerre.

Néphrite chronique; spécificité avouée; hypertension 19/11; albuminurie considérable, déjà ancienne.

Le 26 avril 1930: régularisation et nettoyage du moignon d'amputation sous anesthésie générale à l'éther sans incidents.

Le soir de l'intervention: malade oppressé, dyspnéique; à auscultation pulmonaire on entend des râles aux 2 bases, plus marqués à droite; angoisse précordiale, cœur ralenti à 60, mais régulier, pas d'extrasystoles, on met en œuvre un traitement ainsi compris: sinapisation aux 2 bases, solucamphre, oxygène, adoverne XL gouttes.

28 avril: XX gouttes d'adoverne.

29 avril: XX — —

30 avril: XX — —

Le malade quitte le service très amélioré, on le fait passer dans un service de médecine pour examen plus complet et traitement de fond.

OBSERVATION VII

Plaie de la région précordiale, sans atteinte péricardique. Petit hémothorax. Syncope, lipothymies.
Cure à l'adoverne.

B... Xavier, vu à l'infirmerie de porte, le 4 mai, pour coup de couteau de la région précordiale, au cours d'une rixe.

A l'entrée : malade pâle, shock ; pouls incomptable, mais néanmoins régulier. La situation de la plaie et la direction du coup permettent de supposer que le péricarde n'a peut-être pas été touché.

Traitement du shock : le malade se recoloré progressivement. Immobilisation. Bandage de corps. Oxygène. Morphine.

Le 8 mai : le malade est transporté salle Saint-Joseph, où l'on constate l'existence d'un petit hémothorax gauche. En raison de son peu d'importance et du peu de troubles fonctionnels qu'il détermine, il n'est pas ponctionné.

Au premier lever du malade, deux jours après, celui-ci prend une syncope. Immobilisé à nouveau, on lui donne alors XL gouttes d'adoverne pendant 4 jours. Amélioration rapide des symptômes fonctionnels. Le 14 mai : le malade quitte le service pour entrer en convalescence.

OBSERVATION VIII

Poussées subasystoliques. Syndrome douloureux abdominal droit. Néoplasme du côlon transverse.

R... André, entré salle Saint-Joseph pour syndrome douloureux abdominal droit. Le malade, âgé de 54 ans,

souffre depuis 4 jours environ dans la fosse iliaque droite. Peu de température : n'est jamais monté au-dessus de 38,5.

Pas de vomissements. Constipation opiniâtre. A l'examen de l'abdomen, empatement profond de la fosse iliaque droite.

Examen cardiovasculaire. — Le malade a eu depuis 4 ans deux poussées de subasystolie qui ont du reste très bien cédé à la digitale. Actuellement pouls ralenti à 62, régulier. Léger œdème malléolaire. A l'auscultation cardiaque pas de signes de lésions orificielles nettes.

Examen pulmonaire. — S. de bronchite diffuse avec congestion du lobe inférieur droit sans participation pleurale, semble-t-il.

Le 20 mai: XL gouttes d'adoverne.

21 mai: XL — —

22 mai: XL — —

La thérapeutique de l'adoverne est associée à la thérapeutique digitalique (XV gouttes de la solution de digitale cristallisée au millième pendant 3 jours.)

Le 23 mai 1930: intervention; néoplasme du côlon transverse, inextirpable, anus cœcal.

OBSERVATION IX

Néphrite chronique hypertensive. Œdème aigu chez une malade opérée 2 jours avant de hernie crurale étranglée.

G... Adèle, 56 ans, opérée le 27 mai, à l'infirmerie de porte, de hernie crurale étranglée sous anesthésie locale. Intestin sain réintégré.

Transportée le 29 mai salle Gensoul, elle prend dans la nuit une crise typique d'œdème aigu du poumon. L'in-

terne de garde, appelé, pratique une saignée et une injection intraveineuse d'1/4 d'ouabaïne. Le lendemain, la malade va mieux, évacue sans peine de nombreux crachats spumeux.

Le 30 mai, soit dans la journée: XL gouttes d'adoverne.

31 mai	—	XXX	—	—
1 ^{er} juin	—	XXX	—	—
2 juin	—	XX	—	—
3 juin	—	XX	—	—

Amélioration rapide chez cette malade, brightique, hypertendue à 18 et demi/10. *Urée sanguine*: 0,40. Etat local satisfaisant.

Dès que son état, du point de vue chirurgical le permettra, la malade sera envoyée dans un service de médecine.

OBSERVATION X

Insuffisance ventriculaire gauche. Néoplasme du rectum non opéré en raison de l'état cardiovasculaire de la malade.

G... Marie, 68 ans, entrée salle Gensoul le 30 mai, pour des hémorroïdes.

En fait, il s'agit d'un volumineux néoplasme du rectum, s'étendant haut, mais la cloison rectovaginale n'est pas infiltrée et le néoplasme peut être considéré comme opérable. Urines: léger disque d'albumine.

Etat général bon: La malade suit, dit-elle, depuis deux ans, deux fois par an des cures digitaliques.

Le 1^{er} juin, à titre de préparation à l'intervention, on lui donne XXX gouttes de la solution de digitaline au

millième pendant deux jours et le 1^{er}, 2, 3, 4 juin XXX gouttes du mélange adonidoside, adonivernoside (adoverne).

La malade allait bien, n'était pas essoufflée, ne ressentait plus les palpitations dont elle se plaignait auparavant, lorsque le 4 juin, dans la soirée, veille du jour fixé pour l'intervention, elle prend une syncope. Injection éther-caféïne. La malade est en arythmie complète.

L'intervention est remise et le lendemain, M. le Professeur Pic, appelé en consultation, la fait passer dans son service.

OBSERVATION XI

Souffle de la base anémique ou organique ? Cure à l'adoverne avant une appendicectomie à froid.

V... Andrée, 28 ans, employée, entre le 12 mai salle Gensoul pour appendicectomie. Deux crises antérieures, la dernière datant d'un mois environ. Malade pâle, ayant des vertiges, bourdonnements d'oreilles. Pas d'antécédents rhumatismaux nets. — Examen pulmonaire: Rien à signaler. — Au cœur: On entend, au niveau de la base, un souffle intense, mais variable, se propageant vers les vaisseaux. Il diminue parfois considérablement, sans jamais s'éteindre complètement. — Numération globulaire: 4.500.000 globules blancs.

On donne à la malade du sérum de cheval et elle prend, pendant trois jours, 40 gouttes du mélange adonidoside-adonivernoside.

Le 20 mai 1930. — Sous anesthésie générale à l'éther, appendicectomie à froid, sans incidents.

Suites opératoires simples.

OBSERVATION XII

Fibrôme. Hystérectomie. Phlébite au 11^e jour.

H... Catherine, 51 ans, entrée pour fibrome douloureux et infecté. Malade anémiée : température qui, depuis une quinzaine de jours, se maintient entre 37°5 et 38°5.

Le 17 mai. — Intervention. R. A. insuffisante. On complète par une anesthésie à l'éther. Volumineux utérus fibromateux enclavé. Hystérectomie.

Suites opératoires simples jusqu'au onzième jour où la malade ressent brutalement dans la nuit une vive douleur au niveau du mollet gauche. Le lendemain, la température est montée de 37°5 à 38°2 ; le pouls est passé à 102. Œdème volumineux remontant jusqu'à la racine de la cuisse ; ganglions inguinaux. — Immobilisation immédiate en gouttière. On donne pendant deux jours à la malade 20 gouttes d'adoverne. Dès le troisième jour, une amélioration se dessine : l'œdème a diminué légèrement ; la malade ne souffre plus, mais la température reste toujours aux environs de 38° et l'on continue l'immobilisation.

Aujourd'hui, 6 juin : température à 37°2 ; il ne persiste plus qu'un léger œdème malléolaire.

OBSERVATION XIII

Troubles cardiaques post-opératoire chez un sujet cliniquement indemne.

M... Henri, 32 ans, accident d'auto survenu le 12 mai 1930 : fracture de jambe avec gros déplacement. C'est la première fois que le malade vient à l'hôpital ; il a toujours joui d'une santé parfaite ; cependant, une fièvre typhoïde au régiment.

Le 14 mai, sous rachi-anesthésie, ostéosynthèse de jambe, plaque de Lane. Opération sans incident. Ni nausées, ni vomissements.

Le soir, le malade est agité, légère angoisse. Pouls rapide, température à 38°2. Tension artérielle basse. Le malade aurait eu un léger malaise dans l'après-midi, malaise qui aurait cédé à une injection de solucamphre. On lui fit prendre immédiatement 40 gouttes d'adoverne dans un peu d'eau sucrée.

Le lendemain, on apprend que la nuit a été bonne ; le malade va mieux. Plus de malaises. On lui donne néanmoins encore 30 gouttes d'adoverne, et le lendemain 16 mai, 20 gouttes. Suites opératoires simples.

Le malade, que nous avons fait examiner par un de nos collègues médicaux ne présentait aucun signe de lésion orificielle ou autre.

OBSERVATION XIV

Nervosisme. Eréthisme cardiaque. Préparation à une cure radicale de hernie inguinale.

Mme S... Augustine, 32 ans, entre salle Gensoul pour cure radicale d'une hernie inguinale gauche, apparue, au dire de la malade, deux ans auparavant. Elle-même déclare être nerveuse ; elle tremble et a eu dans le service plusieurs crises de larmes. A l'auscultation du cœur : éréthisme cardiaque extrêmement accentué, en dehors de l'extrême impressionnabilité de la malade. Après quelques instants d'examen, le cœur se ralentit et l'on peut s'assurer que les bruits sont normaux.

On conseille à la malade de retarder de quelques jours cette intervention, qui n'a rien d'urgent, et on lui fait prendre pendant quatre jours 30 gouttes du mélange

adonidoside-adonivernoside (adoverne). De l'avis de la malade et de son entourage, elle se trouve calmée, moins nerveuse et voudrait continuer d'elle-même la thérapeutique.

Le 21 mai : Intervention, sous anesthésie générale à l'éther. Cure radicale.

Suites simples.

Nous avons désiré ajouter, en quelque sorte « en dernière heure », trois observations qui nous ont paru intéressantes du point de vue chirurgical. La première nous a permis de mettre en évidence les bons effets de l'adoverne dans la préparation des goîtres aux interventions chirurgicales ; nous aurions voulu essayer cette thérapeutique sur une basedowienne vraie, expérimentation qui a malheureusement été impossible. La seconde est encore un exemple du bon effet de l'adoverne dans les phlébites. Quant à la dernière, on ne saurait vraiment la considérer comme un échec de la thérapeutique médicale.

OBSERVATION XV

G... \ Andrée, 28 ans. Goître kystique non dégénéré. Quelques signes néanmoins de toxicité thyroïdienne : pouls rapide, caractère instable, diarrhée, troubles menstruels.

Cure à l'adoverne avant l'intervention, sans arrêter pour cela le Lugol.

30 gouttes pendant quatre jours.

Le 8 juin 1930 : intervention. Température à 40° le soir, sans agitation ni délire. On donne 0,50 de quinine plus 40 gouttes d'adoverne.

Pendant les jours qui suivent : 10 gouttes d'adoverne deux fois par jour.

En somme : Intervention qui s'est passée sans incidents ; suites opératoires simples, alors que l'état antérieur de la malade permettait de les prévoir plutôt compliquées. L'adonis semble avoir eu une heureuse action sur le cœur et sur le système nerveux.

OBSERVATION XVI

R..., Jeanne, 41 ans, hernie crurale opérée à froid sans incident.

Au 15^e jour : douleur au mollet droit ; ascension du pouls et de la température. Le diagnostic de phlébite se confirme. La malade est mise à l'adoverne à raison de XV gouttes par jour pendant 10 jours ; amélioration rapide de la douleur, mais l'œdème ne rétrocede pas et c'est seulement aujourd'hui, 18 juin, que l'on peut songer à ôter la gouttière de la malade.

OBSERVATION XVII

G..., Antoinette, a le pied écrasé par une camionnette, le 10 juin 1930. Broiement non seulement du pied mais de tout le mollet. Shock. Traitement par sérum chaud adrénaliné ; caféine, huile camphrée, etc...

Amputation au tiers inférieur de cuisse. Le soir, la malade est un peu rétablie et on peut songer à l'exa-

miner : c'est une hypertendue albuminurique ayant déjà eu 2 crises d'œdème aigu du poumon. On institue un traitement mixte digitalique et adovernique (XXX gouttes par jour d'adoverne en 2 fois).

La malade va mieux. La plaie cependant n'a pas très bon aspect. Le lendemain, la malade tombe dans le délire et meurt 2 jours après.

2° Etude critique des observations et conclusions

I. — ETUDE CRITIQUE DES OBSERVATIONS

Il nous est difficile, dans un assez grand nombre de cas, de dire quelle a été l'action de l'adonis vernalis et quelles ont été les limites de cette action. C'est ainsi que dans l'observation I, chez cette malade au cœur déficient, malade ayant eu une syncope blanche cardiaque avant même que l'intervention ait commencé, l'adoverne semble avoir eu une action tonicardiaque incontestable. Rien ne nous prouve cependant que cette amélioration n'aurait pas eu lieu sans adoverne. Cependant, la rapidité du rétablissement de la malade est un élément en faveur de l'efficacité de la thérapeutique adovernique.

Dans les observations II, V, VIII, XI, le mélange adonidoside, adonivernoside (adoverne) a été donné à titre préventif chez des malades qui nous avaient semblé plus exposés que d'autres à des complications cardiovasculaires. Nous ne pouvons évidemment pas affirmer que sans cette thérapeutique, un accident

quelconque se serait produit ; cependant, la fréquence de ces accidents chez de tels sujets fait supposer que l'adoverne a bien agi à titre prophylactique.

La malade de l'observation XIV ne présentait aucune lésion cardiaque cliniquement appréciable ; l'adoverne a eu chez elle une action régulatrice des plus nettes au point de vue cardiaque ; d'autre part, le calme, du reste relatif, de cette malade devant l'intervention, alors que l'on pouvait s'attendre aux manifestations les plus bruyantes, prouve en ce cas l'action sédative du produit.

Les observations III, VI, VII, IX, XII, XII ont trait à des complications post-opératoires. Dans tous ces cas, l'adoverne nous a paru agir d'une façon assez semblable à la digitale : régularisation, renforcement de l'activité myocardique, diminution de la dyspnée, amélioration des complications vasculaires périphériques. Néanmoins, cette action est beaucoup moins forte que la médication digitalique : aussi avons-nous continué à réserver cette dernière aux complications plus graves ; par contre, l'action en est plus rapide et la sécurité que donne le produit est réelle, étant donné que les doses à appliquer peuvent être augmentées sans arrière-pensée et qu'il n'y a, d'autre part, pas d'accumulation à craindre. Le malade de l'observation XIII, qui ne présentait aucune lésion cardiaque, s'est en particulier trouvé très rapidement remis de sa légère défaillance post-rachianesthésique. La malade de l'observation XII est le seul cas de phlébite auquel nous avons donné de l'adoverne ; celui-ci paraît avoir amélioré les conditions circulatoires (dimi-

nution de l'œdème, sédation de la douleur); il s'agissait néanmoins d'une phlébite vraie, puisque, comme nous le signalions, vingt-cinq jours environ après l'intervention l'œdème persiste encore et la malade, totalement apyrétique, est maintenue immobilisée.

Le cas qui nous semble, peut-on dire, le meilleur, est celui de la malade de l'observation IV, qui était dans des conditions précaires pour subir une intervention, qui supporta néanmoins sans difficulté une intervention de trente-cinq minutes sous rachianesthésie et qui n'eut pas la moindre complication post-opératoire. Chez le malade de l'observation VII (fléchissement myocardique tardif dans une plaie de la région précordiale), la thérapeutique adovernique compte aussi un succès.

Faut-il enfin parler d'un échec ? La malade de l'observation X, cardiaque ancienne, albuminurique, ne s'est pas trouvée améliorée par le traitement combiné (adoverne-digitaline). Il est évident que ce cas, unique sur nos 14 observations qui représentent *l'ensemble complet de nos essais*, ne suffit pas à discréditer la méthode.

DOSES EMPLOYÉES. — 1° La dose minima que nous avons employée a été de 90 gouttes en tout, répartie 3 jours (Obs. V) : aortite spécifique, préparation à visage du col.

2° La dose maxima a été de 160 gouttes employée dans deux cas : obs. VII, plaie région précordiale) et XII (phlébite : à doses fractionnées : 20 gouttes pendant 8 jours).

3° La dose *totale moyenne* nous semble être au

point de vue *applications chirurgicales* de 100 à 120 gouttes, et le cas qui nous paraît le plus typique est celui de l'observation IV où la malade prit 90 gouttes d'adoverne avant l'intervention et 60 gouttes après.

COMMENT FAUT-IL ADMINISTRER L'ADOVERNE ? — Nous n'avons pas eu l'occasion d'utiliser la forme granules qui est cependant particulièrement maniable. La forme gouttes nous a semblé préférable. Le médicament est pris sans difficulté par les malades : certains ou plus exactement certaines se sont plaint du goût un peu amer que le produit laisse dans la bouche. Il s'agit là d'un inconvénient minime : cependant nous préférons l'administrer soit dans de l'eau sucrée, soit dans une potion, en particulier avec du sirop de menthe qui dissimule bien cette amertume.

Dans les cas où le malade a eu à suivre un autre traitement, nous intercalions le traitement à l'adoverne pendant la journée entre les repas, réservant le soir et la nuit à la potion à la digitaline. Enfin, c'est là, du reste, un détail bien infime, nous avons toujours fractionné les doses, donnant, par exemple, 30 gouttes en 2 potions, l'une devant être prise le matin et l'autre le soir.

II. — INDICATIONS DE L'EMPLOI DE L'ADOVERNE EN CHIRURGIE

1° CHEZ DES CARDIAQUES RECONNUS

Et sous le terme de « cardiaque » nous entendons tout individu atteint organiquement ou fonctionnelle-

ment dans son appareil cardio-vasculaire. L'intensité des doses et la longueur du traitement doit évidemment être en rapport avec la gravité clinique de cette atteinte organique ou fonctionnelle.

a) *Avant l'intervention* : Une cure de trois jours avec 30 gouttes d'adoverne *pro die* ou de 4 jours avec 20 gouttes est indiquée.

b) *Après l'intervention* : Il vaut mieux, le jour de l'intervention, recourir au camphre, à la caféine, etc... Mais dès le lendemain, on peut reprendre le traitement que l'on continuera pendant 3 à 4 jours.

c) *En cas de complications* : Augmentation des doses. La crainte de certains cliniciens vis-à-vis de la digitale en tant que génératrice d'embolies ne semble pas devoir exister pour l'adoverne qui est parfaitement inoffensif à ce point de vue encore.

2° CHEZ DES SUJETS SAINS PRÉSENTANT DES COMPLICATIONS POST-OPÉRATOIRES

a) *Soit qu'il s'agisse de complications proprement vasculaires* : défaillance myocardique, embolies, infarctus. Dans ce cas il vaut mieux utiliser des doses plus fortes, 40 ou 50 gouttes, mais moins longtemps prolongées.

b) *Soit qu'il s'agisse de complications non vasculaires, mais imposant au cœur un surcroît de fatigue*. Type, par exemple : complications pulmonaires post-opératoires chez des sujets opérés de l'estomac. Dans ce cas, l'adoverne a l'avantage d'agir en même temps sur la dyspnée qu'il diminue.

3° CHEZ LES NERVEUX, ANXIEUX, LES SUJETS AU CŒUR
INSTABLE AVANT UNE INTERVENTION

A l'action tonicardiaque se surajoute dans ces cas une action sédative incontestable sur le psychisme de la malade. Il serait en particulier intéressant d'utiliser le produit avant une intervention sur le corps thyroïde (goitre toxique, goitre basedowifié) ; nous n'avons malheureusement pas eu l'occasion de le faire.

En somme, du point de vue chirurgical, l'adoverne doit être considéré comme un bon tonicardiaque, dont l'action n'est sans doute pas héroïque, mais est sûre ; médicament d'action rapide, possédant une très large marge de toxicité et enfin ne s'accumulant pas.

Il doit être préféré dans nombre de cas à la digitale dont l'action plus puissante est malheureusement plus tardive et aux stimulants diffusibles (type camphre, caféine) dont l'action très marquée est en fait des plus transitoires.

Conclusions

I. — L'*adonis vernalis* a été reconnu depuis longtemps comme un bon tonicardiaque dont l'action se rapprochait de la digitale. Malheureusement, la variabilité de composition du produit empêchait une expérimentation clinique raisonnée.

Par contre, le mélange toujours identique à lui-même des deux glucosides (adonidoside, adonivernoside) isolés par M. M. Mercier, a une régularité d'action qui permet ladite expérimentation.

II. — *Au point de vue médical*, les glycosides de l'*adonis vernalis* amènent :

1° Un renforcement, une régularisation, un ralentissement des battements cardiaques.

2° Une augmentation importante de la diurèse due à une meilleure circulation et à une action diurétique directe sur le rein.

3° Ralentissement des mouvements respiratoires et amélioration des syndromes dyspnéiques.

4° Aux doses thérapeutiques; il n'y a lieu de craindre ni intolérance, ni accumulation.

III. — *Au point de vue chirurgical*, il semble que l'on pourrait réserver une place à la thérapeutique adonidienne.

1° Chez des cardiaques reconnus; avant l'intervention, après l'intervention; en cas de complications.

2° Chez des sujets sains, présentant des complications post-opératoires, cardio-vasculaires ou non.

3° Chez les nerveux, les anxieux, les sujets au cœur instable avant une intervention.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
PAUL SAVY.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 12 Juin 1930.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

1. ADRIAN. — Notes sur les nouveaux remèdes. *Journ. Pharm. et Chimie*, 5^e sér. 30 (1894), III.
2. ALBERTONI (P.). — Sull' Adonis œstivalis. *Ann. di Chimica et di Farmacologia*, 4^e série 5 (1887), 198-204.
3. ALTMANN. — Ueber Adonis Vernalis. *Verhandlungen des Vereins für innere Medizin zu Berlin* 4 (1884-1885), 67-74.
— Ueber Adonis Vernalis. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 10 (1884), 445-449.
4. ARNAUDON. — *Moniteur scientifique*, 5 (1891), 483.
5. ARNAUT. — A propos de l'action diurétique des préparations d'adonis vernalis. *Gazette des Praticiens*, 20 (1913), 334-337.
6. ARNOLDI. — Die Behandlung der Lungentuberkulose durch Anregung des Kreislaufs. *Münch. Med. Wochenschr.*, 69 (1922), 72-73.
7. ARNOZAN et CARLES. — *Précis de Thérapeutique*.
8. AUBARÈDE (H.). — Contribution à l'étude des propriétés physiologiques et thérapeutiques et des indications de l'adonis vernalis. *Thèse doct. méd.*, Montpellier, 1926.
9. BARIÉ (E.). — Thérapeutique des maladies du cœur et de l'aorte. Paris (1898), 152-154.
— *Traité des maladies du cœur*, 3^e édition. Paris, Vigot, 1912, p. 1087.

10. BETCHEREW (W.).— Ueber die Bedeutung des Gleichzeitigen Gebrauchs der Bromide und der Adonis Vernalis bei Epilepsie. *Neurol. Centralbl.*, 13 (1894), 838-843.
— Ueber die Bedeutung der Cardiaca beider Behandlung der Epilepsie. *Neurol. Centralbl.*, 17 (1898), 290-294.
11. BETCHEREW (W.) et PEWSNER (G.).— Adonis Vernalis und deren Präparat «Adoniden» bei Behandlung von Epilepsie und Allgemeinen Neurosen. *Münch. Med. Wochenschr.*, 72 (1925), 1106-1107.
12. BECKHARD. — Adonigen ein neues Kardiaceum. *Tierarzth. Rundschau* (1921).
13. BIAN (H.). — L'adonis vernalis dans le traitement des maladies du cœur. *Thèse doct. méd.* Lyon (1907).
14. BIGNON (L.). — L'adonis vernalis, médicament diurétique et tonicardiaque. *Le Bulletin Médical* (1913), 391-393.
— De l'emploi de l'adonis vernalis dans les cardiopathies artérielles. *Journ. des Praticiens*, 34 (1920), 524-526.
15. BLUMENTHAL (F.). — Ersatzmittel der Digitalis. *Natura Medica Medibinische Klinik*, 4 (1908), 161.
16. BORGIOTTI (F.). — Studio clinico sull' azione terapeutica dell' adonis vernalis. *Ann. di Chim. et di farus.*, 4° série, 7 (1886), 3-26.
17. BOTKIN. — Adonis vernalis. *Wien. Med. Bl.*, 6 (1883), 867.
18. BOYER (P.). — Sur une préparation aqueuse d'adonis vernalis. *Bull. Gén. de Thérapeutiq.*, 176 (1925), 265-269.

19. BOY-TEISSIER. — Quelques considérations sur l'adonis vernalis. *Marseille Méd.*, 25 (1888), 172-176.
20. BRETIN (P.). — L'adonis vernalis et ses falsifications. *Bull. Soc. Pharm. Lyon*, 38 (1921).
21. BRETIN (J.). — L'adonis vernalis et ses falsifications actuelles (Etude de Matière médicale). *Thèse dact. pharm.*, Lyon (1922).
22. BRISSEMORET et JOANNIN. — Les drogues usuelles. Paris (1898), 376-377.
23. BROT (M.). — Influence de la chaleur sur les préparations de digitale et d'adonis vernalis. *Rev. Méd. Suisse Romande*, 43 (1923), 350-358.
24. BRUNTZ et JALOUX. — Plantes officinales et plantes à drogues médicamenteuses. Paris (1918).
25. BUBNOW (N.). — Ueber die physiologische und therapeutische Wirkung der Pflanze adonis vernalis. *St-Petersburger Mediz. Wochensche*, 4 (1879), 1-2.
 - Ueber die physiologische Wirkung der adonis vernalis. *St-Petersburger Mediz. Wochenschr.*, 4 (1879), 256.
 - Sur l'action physiologique et thérapeutique de la plante adonis vernalis sur la circulation sanguine. *Thèse inaugurale*, St-Pétersbourg, 18880 (en russe).
 - Ueber die physiologische und therapeutische Wirkung der adonis vernalis Pflanze. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 33 (1883), 262-311.
26. BUFALINI. — Sugli effetti diuretici dell' adonis œstivalis. *Rev. d. Sc. Med.*, t. XXXI.
27. CARNOT, RATHERY et HARVIER. — *Précis de Thérapeutique* (1928).
28. CERVELLO (V.). — Sul principio attivo dell' adonis vernalis. *Arch. per la Sc. Med.*, 5 (1881), 161-175.

- Sur le principe actif de l'adonis vernalis. *Archives italiennes de Biol.*, 1 (1882), 89-96.
adonis vernalis. *Arch. f. exp. Path. u. Phar.*, 15 (1882), 235-247.
- L'adonis vernalis nelle malattie di cuore. *La Med. contemp.*, 2 (1885), 341-348.
- Sull' adonis cupaniana. *Gaz. Chim. Ital.*, 84 (1885), 493.
- 29. CHAUSSET (D^r). — Contribution à l'étude expérimentale et clinique des glycosides de l'adonis vernalis. *Thèse* Lyon, 1928.
- L'adonis vernalis médicament cardiotonique et diurétique. *Concours méd.*, 9 décembre 1928.
- 30. CHEVALIER (J.). — Action pharmacodynamique de l'adonis vernalis. *Les nouveaux remèdes*, 30 (1913), 49-52.
- Action pharmacodynamique de l'adonis vernalis. *Bull gén. de Thérap.*, 165 (1913), 305-309.
- 31. CIBOT (E.). — Des médicaments toni-cardiaques autres que la digitale et la caféine. *Th. doct. méd.*, Paris (1904).
- 32. CITRON (J.). — Vergleichende experimentalenter suchung über die Wirkung verschiedener Herzmittel. *Deutsch. Med. Wochensch.*, 47 (1921), 1285-1287.
- Klinische Indikationen zur Anwendung von digitalis und adonis präparaten. *Med. Klin.*, 19 (1923), 170-171.
- 33. COLLIN (E.). — Adonis vernalis. (*Rev. de Pharm.*), *La Semaine Méd.*, 4 (1884), 77.
- 34. COSTA (J.-M.). — In cases illustrating the use of adonidine in dilated heart. *Phil. Med. Times*, 17 (1886-1887), 557.

35. CUOGHICONSTANTINI (Mlle Luisa). — Nuove ricerche sulla localizzazione microchimica di alcaloïdi glucosidi in alcune Ramurculacee. *Att. del. R. Istituto veneto di Scienze, Lettere e Arti*, 71 (1911-1912), 1160.
36. CUSHNY (A. R.). — On the action of the substances of the digitalis series on the circulation in mammals. *The Journ. of exp. med.*, 2 (1897), 233-299.
37. CZAKIN-TCHATZKINE (M.-L.). — L'adonidine intraveineuse. *Thèse doct. méd.*, Paris (1926).
38. DARRÉ (D^r). — L'adonis vernalis dans le traitement des affections cardiaques. *Conc. Méd.*, 52 (29-12-29).
39. DERAQ (Ki). — De l'emploi de l'adonis amurensis et de son glucoside. *Jmidento Iji Keukuwai*, Tokio, 1863, N° 159 (6-10) (en japonais).
40. DESSONT (D^r). — De l'emploi de l'adonis vernalis dans le traitement des affections cardiaques. *G. A. Paris*, 16 mars 1929.
41. DMITRENKO (L. F.). — Ueber adonigen bei einigen Tachycardien. *Münich. Med. Wochensch.*, 71 (1924), 104-105.
42. DURAND. — — De l'action comparée des médicaments cardiaques précédée d'une étude sur l'adonidine. *Thèse doct. méd.*, Paris (1885).
- De l'adonis et de son principe glycoside : l'adonidine. Etude physiologique et thérapeutique. *Bull. gén. de Thérap.*, 110 (1886), 63-70.
43. FAGUET (D^r). — Action sur le cœur des glucosides de l'adonis vernalis. *Thèse Paris*, 1928.
44. FISCHER (E.). — Ueber adonis einen neuen Peutit. *Ber. d. Deutsch. Chem. Gesel.*, 26 (1893), 633-639.
44. FONTENAILLE (D^r V^e). — Etude pharmacodynamique de l'adonidoside (glucoside soluble de l'adonis vernalis). *Thèse Lyon*, 1929.

45. FOY. — Adonis vernalis. *Med. Press. et Cir. London* n. série 41 (1886), 403.
46. FROMHERZ (K.). — Herzwirksame glykoside von adonis vernalis. *Münch. Med. Wochensch.* (1923), Nr 19, S. 818.
47. FÜCKELMANN (J. M.). — Beiträge zur Kenntniss der Bestandtheile und Wirkungen des adonis vernalis. *Inaug. Diss. Rostok.* (1911).
48. GALLAVARDIN. — Tachyarythmies ventriculaires terminales complexes alternantes ou multifformes. *Archives des maladies du cœur* (mars 1926).
49. GALLAVARDIN, VEIL et CORTEZ. — Tachyarythmies ventriculaires par automatisme libéré. *Rev. Méd. Barcelona* (1926).
50. GIANNI (G.). — Sull'azione dell'adonis vernalis nell'epilessia. *La Rif. Med.* (1900, vol. I), 438-485.
51. GIANNETTI (G.). — Sull'adonis œstivalis. *Boll. d. Sez. cult. d. Sc. med., n. r. Acad. d. fisio di Siena*, 5 (1887), 372.
52. GIROS (E.). — Acione biologica e terapeutica dell'adonis vernalis e del suo principio attivo, l'adonidina. *Giorn. Med. d. r. esercito*, Roma, 38 (1890), 709-737.
53. GRASSET (J.). — Adonis vernalis et adonidine, leur action cardiovasculaire. *La Sem. Méd., c* (1886), 49-50.
54. GUIRLET (J.). — Etude physiologique et thérapeutique de l'adonide et de son principe glucoside : l'adonidine. *Th. doct. méd.*, Nancy (1888).
55. HARE (H. A.). — A study of the physiological and therapeutic effects of adonidine. *The Therap. Gaz.*, 10 (1886), 217-221.
56. HARVIER (P.) et SCHÉDROVITZKY (A.). — Action thérapeutique de l'adonidine en injections intra-veineuses. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 3^e série, 50 (1926), 884-891.

- Action diurétique des injections intravei-
neuses d'adonidine chez les cardiaques. *Bull.
gén. de Thérap.*, 177 (1926), 241-257.
- Action thérapeutique de l'adonidine en in-
jections intraveineuses. *Presse Méd.*, 1926,
n° 40, p. 630.
57. HAUPTSTEIN (P.). — Vergleichende Untersuchung
der Wirksamkeit herz pezifischer Glykside
Zweiter ordnung. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*,
1927, Bd 126, H 1/2, S. 121-128.
58. HENITZ. — *Handbuch der Pathol. u. Pharm.*, 1, 2.
59. HENNETON (A.). — L'adonis vernalis dans l'asystolie
et les néphrites. *Th. doct. méd.*, Lille (1909).
60. HENRIJEAN (F.). — Contribution à l'étude expéri-
mentale des analeptiques du cœur. *Bull. Ac.
Méd. Roy. Belgique*, 4^e série, 24 (1910), 958.
- Recherches expérimentales sur le cœur et
les médicaments cardiaques. *Bull. Acad. Roy.
Méd. Belgique*, 5^e série, 6 (1926), 472.
- Le cœur et les médicaments cardiaques.
Arch. Intern. Méd. expér., 2 (1926), 549-800.
61. HENRIJEAN (F.) et HONORÉ (G.). — Recherches expé-
rimentales sur l'adonidine. *Mém. cour. Acad.
Roy. Méd. Belgique*, 20 (1909), fasc. 4, 1-74, et
Bull. Acad. Roy. Méd. de Belgique, 4^e série,
23 (1909), 363-366.
62. HENRIJEAN (F.) et WANGOMONT. — Nouvelle contri-
bution à l'étude des médicaments cardiaques.
Bull. Acad. Roy. Méd. de Belgique, 5^e série, 6
(1926), 301-306.
63. HEUVEL (H.-L.), VAN LINDEN. — Klinische en phy-
siologische waarnemingen omtrent adonis ver-
nalis en adonidine. *Th. doct. méd.*, Leiden
(1883).

64. HEYL (F.-W.), HART (M.-C.) et SCHMIDT (J.). — An examination of the leaves of *adonis vernalis*. *Journ. of the Amer. Chem. Soc.*, 40 (1918), 436-453.
65. HEYMANS (J.-F.) et HEYMANS (C.). — Recherches physiologiques et pharmacodynamiques sur la tête isolée du chien II, sur l'influence respiratoire et pneumogastrique de l'adrénaline, de l'atropine, de la pituitine, de la nocotine et des digitaliques. *Arch. Inter. de Pharm. et de Thérap.*, 32 (1926) 9-41.
66. HIPPE (H.). — Ueber ein neues Hermmittel adovern. *Therapie der Gegenwart*, 1928, Jgg., 69, H. 7, S. 235-236.
67. HUCHARD (H.). — Un nouveau médicament cardiaque : l'*adonis vernalis* et l'adonidine. *Bull. et Mém. Soc. Thérap.*, 2^e série, 12 (1885), 219-234.
- Un nouveau médicament cardiaque : l'*adonis vernalis* et l'adonidine. *L'Union Médicale*, 3^e série, 41 (1886), 5-49.
- *Thérapeutique clinique*, Paris, (1909), 269.
68. ILYIN (L.). — De la puissance d'action de l'*adonis* et des caractéristiques de ses préparations. *Izviest. Imp. Voenno. Med. Akad.*, Saint Pétersbourg (1904), 443-459 (en russe).
69. INABA (Ch.). — Ueber die *adonis vernalis* dialysata. *Schweizerische Med. Wochens.*, 1926, n° 47, S. 1153.
70. JACOBS (W.) et HOFFMANN (A.). — The structural relations hip of the cardiac poisons. *Journ. of Biol. Chem.*, 67 (1926), 333-339.
71. JANSEN et KOOPMANN (H.). — Klinische Erfahrungen über Präfarat 1100 (Adovern). *Med. Klinik. Woch.*, april 1923, Jgg. 24, N° 16, S. 627-629.

72. JULLIARD. — Note sur l'adonis vernalis et l'adonidine. *Bull. Trav. Soc. Méd. Prat.* N., Série 1 (1884-1885), 208-212.
73. JUNG (L.) et FONTENAILLE (R.). — Recherches sur les propriétés pharmacodynamiques d'un glucoside de l'adonis vernalis, l'adonidoside. *Soc. de Biol. de Lyon*, séance du 23 avril 1928. *Comptes rendus des Séances de la Soc. de Biol.* Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1920, t. XCVIII, N° 15, 18 mai, p. 1338-1340.
74. KATZAUROFF. — Sur l'adonidine en ophtalmologie. *Vesnik Ophtalm. Kieff*, II (1894), 15-22 (en russe).
75. KOLDA (J.). — Influence des cardiotoniques sur l'intestin isolé. *C. R. Soc. Biol.*, 95 (1926), 799-801.
76. KROMER (N.). — Ueber ein in der adonis œstivalis L. enthaltenes Glycosid. *Arch. der Pharm.*, 234 (1896), 452-458.
77. LASALLE (H.). — Recherches pharmacodynamiques et cliniques sur l'action de l'adonidine. *Thèse Toulouse*, 1927.
78. LASALLE (H.) et SEUDRAIL (M.). — La médication cardiosthénique d'urgence par l'adonidine. *Prog. Méd.* nov. 1918.
79. LAWOVSKI (A.-N.). — Modifications de l'excrétion cutanée et pulmonaire dans les hydropisies sous l'influence de l'adonis vernalis. *Thèse Saint-Pétersbourg* (1891) (en russe).
80. LECLERCQ. — *Maladies du cœur et de l'aorte et leur traitement* (1923).
81. LEMOINE (G.). — Note sur l'action diurétique de l'adonis vernalis. *C. R. Cong. Franç. de Méd.* Lyon (1911), 232-239.
- Noe sur l'action diurétique de l'adonis vernalis. *Gaz. des Prat.*, 19 (1912), 1-5.

- Action de l'adonis vernalis sur la tension artérielle. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3^e S., 34 (1912), 697-690..
82. LENHARTZ. — Discussion communication Altmann « Ueber adonis vernalis ». *Verhand. d. Vereins für innere Med.* im. Berlin, 4 (1884-1885), 77-78.
83. LEREBoullet (P.) et HERTZ (J.). — Les maladies du cœur et des vaisseaux en 1928. *Paris Méd.*, N° 27, 7 juille 1928, p. 13.
84. LESAGE (A.). — Note sur l'action physiologique de l'adonis vernalis. *C. R. Soc. Biol.*, S. 8, 1 (1884), 479-481.
85. LEVENT (R.). — L'adonis vernalis. *Gaz. des Hôp.*, 99 (1926), 1479-1480.
86. LEWIN (L.). — *Die Nebeurwirkungen der Arzneimitt-*
tel, 3^e éd., Berlin (1899), 572.
87. LEYDEN. — Discussion communication Altmann « Ueber adonis vernalis ». *Verhand. d. Vereins für innere Med. Z.* Berlin, 4 (1884-1885), 79-81.
88. LHOTA-LHOTAK. — Untersuchungen über die vagus-lähmende Wirkung der Digitaliskörper. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 58 (1908), 350-360.
89. LINDEROS (F.). — Ueber einige Bestandtheile der adonis vernalis. *Liebigs. Ann. d. Chim.*, 182 (1876), 365-366.
90. LÖHR (H.). — Ueber die Behandlung von Herzkrankheiten mit adonis vernalis. *Zeistes. für die Ges. exp. Med.*, Bd 60, 3. u. 4. Heft. (Eingegangenam., 14 janv. 1928).
91. LUBLINSKI. — Discussion communication Altmann « Ueber adonis vernalis ». *Verhand. d. Vereins*
92. LUI. — Supra alcuni recenti trattamenti dell'epilessia. *Riv. sper. di Freniata*, 21 (1995), 364-370.

93. LUTÉINBACHER (R.). — Action sur le cœur des glucosides de l'adonis vernalis. *Bull. Méd. Paris*, 1928, N° 11, 7-10 mars, p. 285-291.
- Action sur le cœur des glucosides de l'adonis vernalis. *Prat. Méd. Franç. Paris*, 1928, N° 5 bis, mai (B), 187-199.
94. LUTEINBACHER (R.) et MERCIER (L. et F.). — Etude expérimentale des glycosides de l'adonis vernalis. *Rev. de Pharm. et de Thér. exp.*, t. I, 1927 novembre, 87-96.
95. LUZZATO. — Dell'adonide primaveride (adonis vernalis). *Rev. Ven. d. Sc. Méd.*, 2 (1886), 451.
96. MARFORI (Pio). — Sull'adonis cestivalis. *La Sperimentale*, 59 (1887), 357-380.
97. MARIE. — Structure des Renonculacées. *Th. doct. Sc.*, Paris, 1884.
98. MASSLOW (M.). — Zur frage der Krampfstillenden Wirkung von adonis vernalis und digitalis. *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, III (1916), 114-124.
99. MAYET (L.). — Adonis vernalis, médicament cardiorénal. *Gaz. des Hôp.*, 95 (1922), 1544-1548.
100. MERCIER (L.-J.). — Sur les constituants de l'adonis vernalis. *Les nouveaux remèdes*, 35 (1914), 1-5.
- Contribution à l'étude de l'action thérapeutique de l'adonis vernalis. *Bull. gén. de Thér.*, 168 (1914), 133-136.
101. MERCIER (F.). — Quelques nouveautés thérapeutiques. Deux nouveaux glycosides digitaliques : l'adonidoside et l'adonivernoside, extraits de l'adonis vernalis (art. 18942). *Journ. de Méd. et de Chir. prat.*, Paris 1927, t. VCIII, N° 23, 10 décembre, p. 845.

- Les récentes acquisitions pharmacologiques et thérapeutiques dans le groupe des médicaments digitaliques de remplacement : scille, muguet, adonis vernalis. *Bull. méd.*, 1929, N° 15, p. 411-422.
102. MERCIER (F.) et MERCIER (L.-J.). — Action de la spartéine sur l'appareil cardio-accélérateur. *C. R. Soc. Biol.*, 93 (1925), 1468-1469.
- L'adonis vernalis, étude chimique et pharmacodynamique. *Rev. de Pharm. et de Thér. exp.*, t. I, N° 1, nov. 1927, p. 1 à 73.
103. MERCK (E.). — Adonit, ein Krystallisieren der Koo-per aus adonis vernalis. *Chem. Centralb.*, 1 (1893), 344.
104. MICHAELIS. — Discussion communication Altmann « Ueber adonis vernalis ». *Verhandlungen des Vereins für innere Med. zu Berlin*, 4 (1884-1885), 74.
105. MOLLARD (J.). — De l'adonis vernalis comme médicament cardiaque. *L'enseignement méd.-mut. intern.*, 4 (1912), 947.
106. MORDAGNE. — Etude sur l'adonis vernalis. *Th. doct. Pharm.*, Paris (1885).
107. MULLER-CUNTZ. — Ueber adonigen als Herzmittel. *Die Therder Gegenwart*, 63 (1922), 39.
108. MUTTERER. — Zur behandlung von Herzkrankheiten mit adonis vernalis als Ersatz der sogenamun-ten chronischen digitalistherapie. *Die Ther. der Gegenwart*, 45 (1904), 476-479.
109. NOORDEN. — Adonigen, ein neueres Herzmittel. *Münch. Med. Wochensch.*, 69 (1922), 745-746.
110. OLIVER (T.). — Adonidine in the treatment of heart diseases. *The Lancet*, 2 (1888), 1012-1013.
111. ORLOW. — Aus der Laboratoriumspraxis. *Pharm. Zeits. f. Russland* (1894), 771.

112. PELLIZI. — L'adonis vernalis associato ecc. *Ann. di Frenat.* (1895), 167.
113. PIC (A.). — Les médicaments diurétiques. *Rapp. Congr. Franç. Méd.*, Lyon (1911), 380.
114. PITINI. — Avvelenamento per adonis cupaniana. *Boll.trim. Osp. di Palermo*, 1 (1908), 68.
115. PLICQUE. — Les moyens diurétiques non médicamenteux et médicamenteux. *Le Bull. Méd.*, 27 (1913), 11-13.
- La théocine et l'adonis vernalis comme diurétiques et toni-cardiaques. *Bull. Méd.*, 27 (1913), 161-162.
116. PODWYSSOTZKY (V.). — Ueber adonis vernalis, ex. *Arch. der Pharm.* (1889), 141-142.
117. POUCHET (G.). — *Traité de Pharmacodynamie et de matière médicale*. Paris (1907).
- Les nouvelles données sur l'influence exercée par les cardio-toniques. *Les nouvelles connaissances médicales* (1929).
- L'adonis vernalis : ses principes actifs, leurs applications thérapeutiques. *Prat. Méd. Franç.*, oct. 1928, B.
118. QUENÉE (D'). — Quelques emplois de l'adonis. *Conc. Méd.*, 9 déc. 1928.
119. RASETTI (G.). — Note sur l'aonidine. *C. R. Soc. Biol.*, 8^e série, I (1884), 481-482.
120. RASMUSTEN (A.-F.). — Om Koffeinet og adonis vernalis. *Hosp. Tid. Kjeleuch.* (1888), 3 R., 1261-et 1285.
121. ROCH (M.). — De l'inefficacité de la teinture d'adonis vernalis comme toni-cardiaque. *La Sem. Méd.*, 31 (1911), 541-543.
- Contribution à l'étude de la médication par l'adonis vernalis : rythme couplé adonidique. *Arch. Mal. cœur*, 6 (1913), 390-396.

122. ROCH (M.). et CRAUER (A.). — De la nullité des effets thérapeutiques de l'adonis vernalis et du convallaria maialis. *Transactions of the international Congress of Medicine*. London (1913, 5^e section (Thérap.), 2^e partie, 239-245.
123. ROSENTHALER (L.) et ABELMANN (A.). — Verfahren zur Guvinung eines therapeutisch Wirksamen Präparates aus adonis krant (RB. Herba adonis vernalis C.). R. 53040, IV Boh. einger 17-5-21, ausgel 12-6-24. Einspruch. dis. 12-8-24.
124. ROSSI. — L'eccitabilita della corteccia cerebrale in rapporto alla nuova terapia dell'epilessia. *Rivista sperimen. di Freniatria*, 24 (1898), 429-444.
125. RUSBY (H.). — *Adonis Drug Bule*. Détroit, 3 (1889), 361-364.
126. SAHLI (H.). — Herzmittel und vasomotorenmittel. *Verhandlungen des 19 Kongresses für inerve Medezin*, Berlin (1901).
127. SCHIEDLOWSKY. — Wirkung des adonidin auf das Auge. *Saint-Petersburg Opht. Ges.*, 30 nov. 1906.
- Zur Wirkung des adonidin aufs Auge. *Dissert. St-Petersburg*, 1907.
128. SCHMIDT (J.-M.). — The Pharmacological action of adonis vernalis. *The Americ. Journal of Pharmacy*, 92 (1920), 702-714.
129. SIERGIEJENTO (M.). — Etude des effets de l'adonis vernalis. *Gaz. Cek. Wararaw*, 2^e série, 8 (1888), 679-683.
- Action thérapeutique de l'adonis vernalis sur l'organisme de l'homme et des animaux. *Pam. Towarz. Cek. Warazawa*, 84 (1888), 653-648.

130. SEGOND (L.). — La digestion stomacale peut-elle modifier l'action des glucosides cardio-toniques. *Thèse doct. méd.*, Genève.
131. SLUOTZOFF. — Sur l'action de l'adonis vernalis. *Rusok. Vrach.*, II (1912), 1469.
132. STEPPUHN (P.) et PEWSNER (G.). — Ueber die extraktions bedingungen von adonis vernalis. *Arch. f. exp. Pah. u. Pharm.*, 105 (1925), 334-342.
133. STERN (H.). — Adonidin physiologische und medicinische Wirkung. *Mercks. Arch.*, 2 (1900), 125 et 165.
134. TAHARA (Y.). — Adonigen ein in adonis amurentis enthaltenes glukosid. *Berichte d. Deut. Chem. Ges.*, 24 (1891), 2579.
135. TRAPANI. — Sulla presenza dell'acido aconitico nell'adonis œstivalis. *Arch. di Pharm. et Therap.*, Palermo, 11 (1903), 104-107.
136. TRAVERSA (G.). — Studio sperimentale e clinico sull'azione biologica e terapeutica dell'adonis vernalis. *Giorn. Internaz. d. Sc. Med. Napoli*, n. série 7 (18885), 640.
137. TRÉBOUX (O.). — Starkebildung aus adonit un blatte von adonis vernalis. *Ber. d. Deut. Ges.*, 27 (1909), 428-430.
138. VAQUEZ. — *Médicaments et médications cardiaques*. Paris (1925), 113-114.
139. VANDERLINDEN. — Recherches microchimiques sur la présence des alcaloïdes et des glucosides dans la famille des Renonculacées. *Ann. Soc. Roy. Sc. Méd. et Nat. de Bruxelles*, 10 (1901), 1-50.
140. VEIL et CODINA ALTÈS. — *Traité d'électro-cardiographie clinique*. Doin, édit. (1918), chapitres X et XI.

141. VETELKOFF (A.-P.). — Modifications de l'aorte des lapins intoxiqués par l'adonidine. *Russk. Vrach.*, 6 (1907), 82 (en russe).
 142. WEGER (P.). — Action de la digitaline et de la strophanthine sur l'excitabilité parasympathique de l'intestin. *C. R. Soc. Biol.*, 96 (1927), 803-806.
 143. WILCOT (R.-W.). — Adonidin a clinical study. *Internat. Clinic. Philad.*, 14^e série, 1 (1904), 14-17.
 144. WILSON. — Preliminary note on adonidine. *Med. News, Philad.*, 48 (1886), 8-9.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
<i>Chapitre premier.</i> — Rappel historique	9
<i>Chapitre II.</i> — Etude des caractères botaniques de l'adonis vernalis	15
<i>Chapitre III.</i> — Etude chimique	21
<i>Chapitre IV.</i> — Etude pharmacodynamique	29
<i>Chapitre V.</i> — L'adonis vernalis dans ses applica- tions médicales	39
<i>Chapitre VI.</i> — L'adonis vernalis dans ses applica- tions chirurgicales	57
CONCLUSIONS	77
BIBLIOGRAPHIE	79



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU
42, QUAI GAILLETON
LYON



